

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 10 月 24 日 (24.10.2002)

PCT

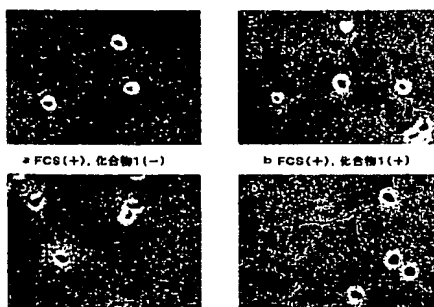
(10) 国際公開番号
WO 02/083175 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 45/00, 31/16, 31/337, 31/415, 31/437, 31/4375, 31/44, 31/4409, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/50, 31/505, 31/519, 31/52, A61P 25/00, 27/02, 43/00 // C07D 213/75, 213/79, 213/82, 213/89, 231/40, 237/20, 239/42, 239/48, 239/50, 401/12, 401/14, 405/14, 409/14, 471/04, 487/04, 495/04
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号 Osaka (JP). 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/03590
- (22) 国際出願日: 2002 年 4 月 11 日 (11.04.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-113329 2001 年 4 月 11 日 (11.04.2001) JP
特願2001-308010 2001 年 10 月 3 日 (03.10.2001) JP
- (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山 美子 (TAKAYAMA, Yoshiko) [CN/JP]; 〒655-0003 兵庫県 神戸市 垂水区小東山本町 2 丁目 2 1 番地の 1-9 0 2 Hyogo (JP). 吉田 征夫 (YOSHIDA, Yukuo) [JP/JP]; 〒651-1203 兵庫県 神戸市 北区幸陽町 3 丁目 6 番地の 3 Hyogo (JP). 上畑 雅義 (UEHATA, Masayoshi) [JP/JP]; 〒103-8405 東京都 中央区 日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京本社内 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: VISUAL FUNCTION IMPROVING AGENTS

(54) 発明の名称: 視覚機能障害改善剤



a FCS(+), 化合物1(-)
b FCS(+), 化合物1(+)
c FCS(-), 化合物1(-)
d FCS(-), 化合物1(+)

(57) Abstract: Visual function improving agents containing compounds having an Rho kinase inhibitory activity, in particular (R)-(+)-N-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-4-(1-aminoethyl)benzamide, as the active ingredient. Because of having effects of promoting axon extension in retinal gangliocytosis and promoting regeneration of optic nerve cells, these agents are useful in treating visual function errors in association with various eye diseases caused by damage, defect, degeneration, etc. in retina and optic nerve.

(57) 要約:

本発明は、R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物、特に (R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドを有効成分として含有する視覚機能障害改善剤を提供し、該剤は、網膜神経節細胞の軸索伸展促進作用、視神経細胞の再生促進作用を有し、網膜や視神経の損傷や欠損、変性等に起因する種々の眼疾患に伴う視覚機能障害の治療に有用である。



(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044
大阪府 大阪市 中央区伏見町四丁目 2 番 1 4 号 藤村
大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書
視覚機能障害改善剤
技術分野

本発明は、R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を含有する視覚機能障害改善
5 剤に関する。

背景技術

- 網膜神経節細胞は、網膜の出力細胞であり、その軸索は視神経線維とも呼ばれ、網膜内層、神経線維層（最も硝子体に近い側）を走行し、視神経乳頭に集合の後、眼球を出て視神経を形成し視覚情報を大脳皮質に伝達する役割を担っている。さら
10 に網膜神経節細胞は網膜の全域に分布している。従って、例えば炎症等による網膜の損傷は、網膜神経疾患、網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、Eales 病、虚血性眼症候群、網膜細動脈瘤、高血圧および腎疾患ならびに血液疾患による網膜症、糖尿病性網膜症、網膜ジストロフィー、黄斑ジストロフィー、網脈絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞腫、網膜色素上皮腫等
15 を招き、またそれに伴って視覚障害が起こる。また、視神経の変性や損傷により視神経炎、視神経乳頭毛細血管腫、虚血性視神経症、網膜神経線維層欠損、網膜性視神経萎縮、視神経断裂、外傷性視神経症、うっ血乳頭、視神経乳頭欠損、視神経低形成、中毒性視神経萎縮等が発症し、それに伴って視覚障害が起こる。さらに、眼圧亢進（緑内障等）等が視神経を萎縮、変性し視覚障害を招くことが知られている。
20 これらの視覚障害には、網膜内の視覚情報伝達経路の機能を回復することのできる薬剤、特に網膜神経節細胞の軸索の新生（再生）やその伸展促進が可能な薬剤、視神経細胞の新生（再生）が可能な薬剤が有用と考えられている。また最近、網膜移植や網膜再生といった外科的取り組みに対する研究も行われているが、このような取り組みにおいても、移植後の視神経軸索の新生（再生）やその伸展を促進する手
25 段、薬剤を見出すことは非常に有用である。

一方、近年 R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物として、後述する一般式
(I) により表される化合物が報告されている〔WO 98/06433 号（対応：

EP 9 5 6 8 6 5 および US 6 2 1 8 4 1 0)]。また、ある種のイソキノリン
ルホンアミド誘導体およびイソキノリン誘導体も R h o キナーゼ阻害活性を有する
ことが報告されている (WO 9 8 / 0 6 4 3 3 号および Naunyn-Schmiedeberg's
Archives of Pharmacology 385(1) Suppl. R219 (1998))。更にエタクリン酸、並
5 びに 4 - [2 - (2 , 3 , 4 , 5 , 6 - ベンタフルオロフェニル) アクリロイル]
桂皮酸等のある種のビニルベンゼン誘導体が R h o キナーゼ阻害活性を有すること
が報告されている [WO 0 0 / 5 7 9 1 4 号、特開 2 0 0 0 - 4 4 5 1 3 号 (対
応 : EP 1 0 9 4 0 5 5 および US 6 3 2 9 5 4 7)]。また、N - [1 - (3 ,
5 - ジメトキシベンジル) テトラヒドロ - 1 H - 3 - ピロリル] - N - (1 H - 5
10 - インダゾリル) アミンをはじめとするある種の窒素含有化合物が R h o キナーゼ
阻害活性を有することが報告されている (WO 0 1 / 5 6 9 8 8 号)。さらにある
種のチオクロマン類化合物も R h o キナーゼ阻害活性を有することが報告されてい
る (WO 0 1 / 6 8 6 0 7 号)。

R h o キナーゼは R h o の活性化に伴い活性化されるセリン / スレオニンキナー
15 ゼであり、R h o の下流で機能し、様々な基質をリン酸化することにより、ストレ
スファイバーや接着斑の形成、平滑筋収縮、神経軸索の退縮等多彩な生理機能を制
御することが知られている。

このような多彩な生理機能を有する R h o キナーゼを阻害することは、様々な病
的状態、疾患、障害の予防・治療に繋がるものと考えられる。例えば R h o キナー
20 ゼ阻害活性を有する化合物の医薬用途として、WO 9 8 / 0 6 4 3 3 号には、広く
高血圧症治療薬、狭心症治療薬、脳血管攣縮抑制薬、喘息治療薬、末梢循環障害治
療薬、早産予防薬、動脈硬化症治療薬、抗癌薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、自己免疫
疾患治療薬、抗 A I D S 薬、骨粗鬆症治療薬、網膜症治療薬、脳機能改善薬、避妊
薬、消化管感染予防薬が開示されている。また本願の最先の優先日後に公開された
25 WO 0 1 / 5 6 9 8 8 号には R h o キナーゼ阻害活性を有する特定の化合物につい
て、高血圧症、喘息、狭心症、脳血管攣縮、末梢循環障害、切迫流産、緑内障、視
野狭窄、頻尿、癌、癌の浸潤・転移、動脈硬化、網膜症、免疫応答、炎症自己免疫

- 疾患、脳機能障害、骨粗鬆症、細菌の感染、慢性腎不全、慢性腎炎、糖尿病性腎症、IgA腎症、血栓形成に関連する疾患、リウマチ、勃起障害、線維症の治療薬として有用である旨の記載が認められる。また、眼圧降下作用、視神経乳頭の血流増加作用、毛様体筋の弛緩作用に基づく房水排出促進作用を有することから緑内障の予防・治療薬としての用途も報告されている〔WO 00/09162号（対応：EP 1034793）〕。眼圧降下剤として有用なことはWO 00/57914号にも記載されている。

- さらに、一般式（I）により表される化合物は、強力で持続性のある高血圧症治療薬、狭心症治療薬、腎および末梢循環障害治療薬、脳血管攣縮抑制薬等の冠・
- 10 脳・腎および末梢動脈等の循環器系疾患用予防・治療剤として、さらに、喘息治療薬として有用であることが既に公知である〔特開昭62-89679号、特開平3-218356号、特開平4-273821号、特開平5-194401号（対応：EP 641781およびUS 5478838）、特開平6-41080号およびWO 95/28387号（対応：EP 757038、US 5958944および
- 15 US 6156766）等〕。

- また、上記WO 98/06433号記載のイソキノリンスルホンアミド誘導体は、血管拡張剤、高血圧症治療剤、脳機能改善剤、抗喘息剤、心臓保護剤、血小板凝集阻害剤、精神症候治療剤、抗炎症剤、過粘性症候群治療または予防剤、緑内障治療剤、眼圧低下剤、脳血栓における運動麻痺の改善剤、ウイルス感染症予防治療剤お
- 20 よび転写調節因子阻害剤として有用であることが公知である〔特開昭57-200366号、特開昭61-227581号、特開平2-256617号、特開平4-264030号、特開平6-56668号（対応：EP 654266およびUS 5747507）、特開平6-80569号（対応：WO 94/05290号）、特開平6-293643号、特開平7-41424号、特開平7-277979号、
- 25 WO 97/23222号（対応：EP 868186およびUS 6271224）、特開平9-227381号、特開平10-45598号および特開平10-87491号〕。

更に、上記文献 (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1) Suppl. R219 (1998)) 記載のイソキノリン誘導体は、血管攣縮による脳組織障害の予防・治療剤として有用であることが既に公知である〔WO 97/28130号 (対応: EP 885888およびUS 6153608)〕。

- 5 しかしながら、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が視覚機能障害の改善作用、網膜神経細胞(the neural retina)または視神経(the nervus opticus)の損傷および／または変性に起因する視覚機能障害の改善作用、特に網膜神経節細胞の軸索の再生ならびに伸展を促進する作用があることを開示する記載はない。

- R h o-R h oキナーゼ経路は、上述のように生体内で多彩な機能を発揮することが知られており、近年、神経軸索伸展における関与も報告されている (The
10 Journal of Cell Biology, vol.141, 1625-1636 (1998)、Neuron, 26, 431-441 (2000)、The Journal of Neuroscience, vol.19(17), 7537-7547 (1999))。しかし
いずれも網膜神経節細胞におけるR h oキナーゼの役割あるいはR h oキナーゼ
阻害剤の及ぼす効果を直接示すものではなく、視覚機能回復に及ぼすR h oキナー
15 ゼ阻害剤の有用性を示唆する記載はない。

発明の開示

- 本発明の目的は、網膜神経細胞または視神経の損傷および／または変性に起因して損なわれる視覚機能の回復に有用な新規視覚機能障害改善剤を提供することにある。網膜神経節細胞の軸索の新生、伸展および伸展促進、ならびに視神経細胞の再
20 生に有用な薬剤の提供を目的とする。

- 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が網膜神経節細胞の軸索の新生、伸展および伸展促進作用を有し、また、視神経細胞の再生作用を有することを見出し、従って網膜神経細胞または視神経の損傷および／または変性に起因して損なわれる視覚機能の回復に
25 有用であることを見出して本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は以下のとおりである。

(1) R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を含有する、網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する視覚機能障害改善剤。

(2) 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである上記(1)記載の視覚機能障害改善剤。

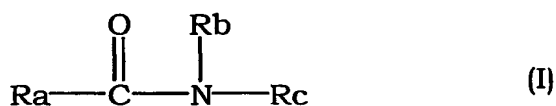
5 (3) 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである上記

(1) 記載の視覚機能障害改善剤。

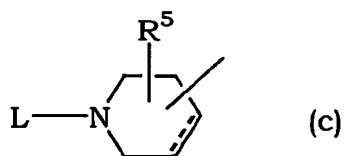
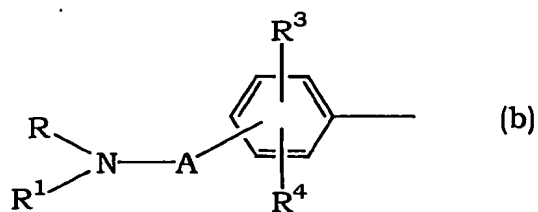
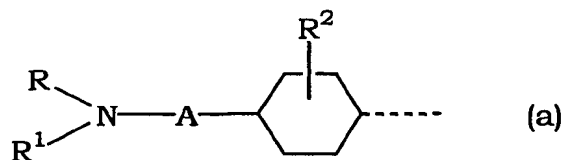
(4) R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有する、網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。

(5) R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有する、視神経細胞の再生促進剤。

(6) R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I)

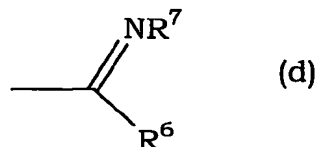


〔式中、R a は式



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを

15 示すか、あるいは式



- (式中、 R^6 は水素、アルキルまたは式： $-NR^8R^9$ (ここで、 R^8 、 R^9 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。))を示し、 R^7 は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、
- 5 R^6 と R^7 は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

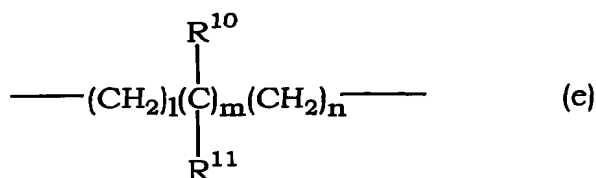
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- または、 R と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、
- 10 硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

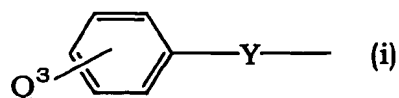
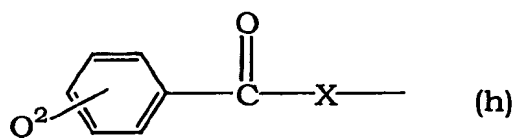
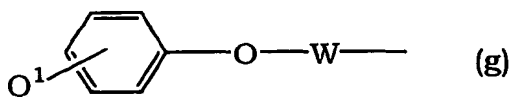
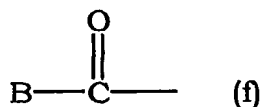
- R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオ
- 15 キシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- 20 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



- 5 (式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

- 10 Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジ

- 15 ン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線と実線によって表される結合は一重結合または二重結合を示す。

- 20 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。)を示す。

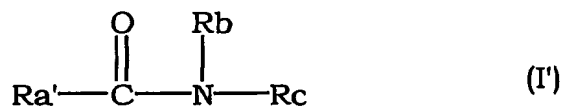
R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R cは置換基を有していてもよい窒素複素環を示す。]

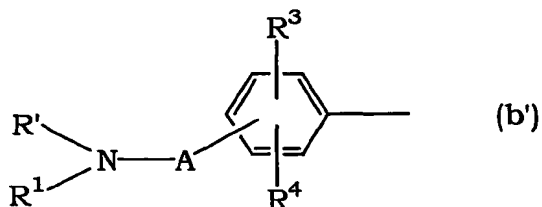
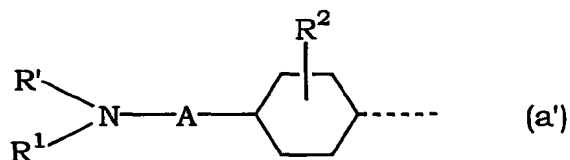
により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる

- 5 酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである上記(1)～(5)のいずれかに記載の剤。

(7) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式(I')



〔式中、R a ' は式



10

〔式中、R ' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

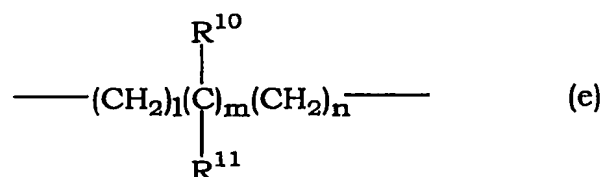
R ¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- 15 または、R ' とR ¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

- R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、
- 5 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- (式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。]
- 10

R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

- 15 R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである上記(1)～(5)のいずれかに記載の剤。

- (8) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R)－(+)－N－(1H－ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグ、就中
- 20 (R)－(+)－N－(1H－ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)ベンズアミド・1塩酸塩である上記(1)～(5)のいずれかに記載の剤。

(9) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である上記(1)～(5)のいずれかに記載の剤。

- 5 (10) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含む、網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する視覚機能障害改善用医薬組成物。

(11) 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである上記(10)記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

- 10 (12) 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである上記(10)記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

(13) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含む、網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬組成物。

- (14) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含む
15 有する視神経細胞の再生促進用医薬組成物。

(15) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が上記一般式(I)により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである上記(10)～(14)のいずれかに記載の医薬組成物。

- 20 (16) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が上記一般式(I')により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである上記(10)～(14)のいずれかに記載の医薬組成物。

- (17) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R)－(+)－N－(1H
25 －ピロロ〔2, 3－b〕ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)ベンズ
アミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグ、就中
(R)－(+)－N－(1H－ピロロ〔2, 3－b〕ピリジン－4－イル)－4－

(1-アミノエチル) ベンズアミド・1塩酸塩である上記(10)～(14)のいずれかに記載の医薬組成物。

(18) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択
5 される化合物またはその製薬上許容されうる塩である上記(10)～(14)のいずれかに記載の医薬組成物。

(19) 有効量のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む、網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する方法。

10 (20) 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである上記(19)記載の方法。

(21) 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである上記(19)記載の方法。

(22) 有効量のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む、網膜神経節細胞軸索の伸展を促進する方法。
15

(23) 有効量のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む、視神経細胞の再生を促進する方法。

(24) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が上記一般式(I)により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、ある
20 りはそのプロドラッグである上記(19)～(23)のいずれかに記載の方法。

(25) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が上記一般式(I')により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである上記(19)～(23)のいずれかに記載の方法。

(26) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H
25 -ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグ、就中
(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 -

(1-アミノエチル)ベンズアミド・1塩酸塩である上記(19)～(23)のいずれかに記載の方法。

(27) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択
5 される化合物またはその製薬上許容されうる塩である上記(19)～(23)のいずれかに記載の方法。

(28) 網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する視覚機能障害改善剤の製造の為のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。

10 (29) 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである上記(28)記載の使用。

(30) 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである上記(28)記載の使用。

(31) 網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤の製造の為のR h oキナーゼ阻害活性を
15 有する化合物の使用。

(32) 視神経細胞の再生促進剤の製造の為のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。

(33) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が上記一般式(I)により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あ
20 るいはそのプロドラッグである上記(28)～(32)のいずれかに記載の使用。

(34) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が上記一般式(I')により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである上記(28)～(32)のいずれかに記載の使用。

(35) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル)ベンズ
25 アミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグ、就中(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 -

(1-アミノエチル) ベンズアミド・1塩酸塩である上記(28)～(32)のいずれかに記載の使用。

- (36) R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である上記(28)～(32)のいずれかに記載の使用。

- また、本発明は網膜神経細胞または視神経の損傷および／または変性に起因して損なわれる視覚機能に関しての、視覚機能改善方法、視覚機能を改善する医薬を製造するためのR h o キナーゼ阻害作用を有する化合物の使用、視覚機能改善用組成物および視覚機能改善用組成物の商業用パッケージを提供するものである。

図面の簡単な説明

- 図中、化合物1は(R)－(+)－N－(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)－4－(1-アミノエチル) ベンズアミド・2塩酸塩・3/2水和物を、化合物2は(R)－(+)－N－(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)－4－(1-アミノエチル) ベンズアミド・1塩酸塩を、化合物3は4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) アクリロイル] 桂皮酸を、化合物4はエタクリン酸を、化合物5は塩酸ファスジルをそれぞれ表す。

- 図1は、R h o キナーゼ阻害剤(化合物1) 存在下または非存在下での網膜神経節細胞の神経軸索伸展の程度を観察した顕微鏡下での像を示す図である。Aはウシ胎児血清(FCS) 添加、R h o キナーゼ阻害剤無添加時の像であり、BはFCS 添加、R h o キナーゼ阻害剤添加時の像であり、CはFCS 無添加、R h o キナーゼ阻害剤無添加時の像であり、DはFCS 無添加、R h o キナーゼ阻害剤添加時の像である。

- 図2は、視神経を切断した後、坐骨神経を自己移植したラットにおける視神経細胞の再生の程度を測定した結果を示すグラフである。縦軸は1mm²あたりの再生した視神経細胞数の対照群に対する割合を示す。R h o キナーゼ阻害剤(化合物1) 非添加時と添加時の場合を測定した。

図3は、R h oキナーゼ阻害剤（化合物2）存在下または非存在下での網膜神経節細胞の神経軸索伸展の程度を観察した顕微鏡下での像を示す図である。AはF C S添加培養液で培養した時の像であり、BはF C S無添加培養液で培養した時の像であり、CはF C S無添加培養液で培養した後、R h oキナーゼ阻害剤を添加した場合の像であり、DはF C S無添加培養液で培養した後、R h oの活性化剤であるL P Aを添加した場合の像である。

図4は、視神経を切断した後、坐骨神経を自己移植したラットにおける視神経細胞の再生の程度を、再生した視神経細胞を逆行性に標識することによって測定した結果を示す顕微鏡（蛍光顕微鏡）下での像を示す図である。Aは移植を施していないラット（ノーマル群）の標識された視神経細胞の様子を、Bはラットの視神経を切断し、坐骨神経を自己移植した後のR h oキナーゼ阻害剤非存在下の場合（対照群）の標識された再生視神経細胞の様子を、Cはラットの視神経を切断し、坐骨神経を自己移植した後のR h oキナーゼ阻害剤存在下の場合（化合物2処置群-1）の標識された視神経細胞の様子を示したものである。

図5は、視神経を切断した後、坐骨神経を自己移植したラットにおける視神経細胞の再生の程度を測定した結果を示すグラフである。縦軸は1 mm²あたりの再生した視神経細胞数のノーマル群に対する割合を示す。

図6は、各種のR h oキナーゼ阻害剤（化合物3、化合物4および化合物5）の網膜神経節細胞の軸索伸展に及ぼす影響を調べた結果を表すグラフである。縦軸は、網膜神経節細胞数に対する軸索伸展細胞数の割合を示す。図中、*を付した結果は、コントロールに対して有意差（ $p < 0.05$ ）があることを示している。

発明の詳細な説明

本発明における視覚機能障害とは、網膜神経および視神経の損傷、変性等による網膜神経節細胞および視神経線維の減少、視神経萎縮、神経線維の軸索消失、視神経の神経線維髄鞘の脱落、視神経の欠損により生じる、視力喪失、視力の低下、視野狭窄、色覚異常および霧視、ならびに網膜電図および視覚誘発電位の異常等の諸症状を呈する視力障害、疾患であり、具体的には、網膜の炎症等による損傷（網膜

- 神経疾患、網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、Eales 病、虚血性眼症候群、網膜細動脈瘤、高血圧および腎疾患ならびに血液疾患による網膜症、糖尿病性網膜症、網膜ジストロフィー、黄斑ジストロフィー、網脈絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞腫、網膜色素上皮腫等）等に伴う視覚
- 5 障害、ならびに視神経の変性、損傷（視神経炎、視神経乳頭毛細血管腫、虚血性視神経症、網膜神経線維層欠損、網膜性視神経萎縮、視神経断裂、外傷性視神経症、うっ血乳頭、視神経乳頭欠損、視神経低形成、中毒性視神経萎縮等）に伴う視覚障害、および眼圧亢進（緑内障等）等による視神経の萎縮、変性等による視覚障害等が挙げられる。
- 10 本発明において、視覚機能障害の改善とは、網膜神経節細胞軸索を伸展あるいは伸展促進すること、および視神経細胞を再生すること等により、網膜神経ならびに視神経の損傷、変性等に起因する視覚障害を改善することを意図する。また、網膜神経節細胞の軸索伸展促進作用および／または視神経細胞の再生作用を有する薬剤の提供も本発明の目的とするところであり、これらの薬剤も本発明の範囲に包含さ
- 15 れる。
- ここで、本発明において、「軸索の伸展促進」とは、網膜神経節細胞の軸索の伸展を促進させる、即ち該軸索を長くする作用およびシナプス形成作用は勿論のこと、より初期の段階である軸索の新生（再生）や伸展等、軸索の成長が観察されるあらゆる状態を包含する。従って本明細書中で単に「軸索の伸展促進剤」あるいは「軸
- 20 索伸展の促進」と言及した場合でも、当該促進剤は、網膜神経節細胞の軸索の新生（再生）、伸展、伸展促進等を活性化あるいは惹起するもの全てを意味する。また、視神経細胞の新生（再生）作用とは、軸索の損傷、変性等により逆行性に変性、減少した視神経細胞の数的増加を意味し、「視神経細胞の新生促進剤」とは、再生視神経細胞の数的増加を促すもの全てを意味する。
- 25 本発明において有効成分として使用される R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物としては、R h o キナーゼ阻害作用を有するものであればいかなるものでもよい。〔本発明において、R h o キナーゼとは、R h o の活性化に伴い活性化されるセリ

ン／スレオニンキナーゼを意味する。例えば、ROK α (ROCKII: Leung, T. ら, J. Biol. Chem., 270, 29051-29054 (1995))、p160ROCK (ROK β 、ROCK-I: Ishizaki, T. ら, The EMBO J., 15(8), 1885-1893 (1996)) およびその他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質が挙げられる。]

- 5 本発明において使用されるRhokinase阻害活性を有する化合物として、具体的には、上記したWO 98/06433号およびWO 97/28130号、ならびにNaunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1), Suppl., R219 (1998)に記載のアミド化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体およびイソキノリン誘導体、およびWO 00/57914号および特開2000-44513号に
- 10 記載のビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸が挙げられる。また、WO 01/56988号に記載の窒素含有化合物も挙げられる。さらに、WO 01/68607号に記載のチオクロマン類化合物も挙げられる。

- たとえば、前記アミド化合物としては上記一般式(I)により表される化合物、就中一般式(I')により表される化合物が、前記イソキノリンスルホンアミド誘
- 15 導体としてはヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-1H-1, 4-ジアゼピン塩酸塩〔塩酸ファスジル〕等が、また、前記イソキノリン誘導体としては、ヘキサヒドロ-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジアゼピン二塩酸塩、(S)-(+)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジ
- 20 アゼピン塩酸塩、ヘキサヒドロ-7-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-5-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジアゼピン塩酸塩、(R)-(-)-
- 25 -ヘキサヒドロ-2-メチル-1-[(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジアゼピン塩酸塩、(R)-(+)-ヘキサヒドロ-5-

メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1, 4-ジアゼピン塩酸塩等が挙げられる。

さらに前記ビニルベンゼン誘導体としては、4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)アクリロイル]桂皮酸等が挙げられる。また、前記窒素含有化合物としてはN-[1-(3, 5-ジメトキシベンジル)テトラヒドロ-1H-3-ピロリル]-N-(1H-5-インダゾリル)アミン等が挙げられる。

好ましくは一般式(I)により表されるアミド化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸であり、特に好ましくは一般式(I')により表されるアミド化合物、塩酸ファスジル、エタクリン酸および
10 4-[2-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)アクリロイル]桂皮酸である。

またさらに、前記チオクロマン類化合物としては、以下の化合物が挙げられる。

- (S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド、
(S)-4-アミノ-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド
15 1, 1-ジオキサイド、
(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド、
(S)-4-アミノ-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、
20 (S)-4-アミノ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド、
(S)-4-アミノ-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、
(S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カル
25 ボキサミド、
(S)-4-アミノ-6-メチル-N-(4-ピリジル)チオクロマン-7-カルボキサミド 1, 1-ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

5 (S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド、

(S) - 4 - アミノ - 8 - メチル - N - (4 - ビリジル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

10 (S) - 4 - アミノ - 6 - メチル - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド、

(S) - 4 - アミノ - 6 - クロロ - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) チオクロマン - 7 - カルボキサミド 1, 1 - ジオキサイド

また、本発明においては、1種類のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を単独で含めることも、また必要に応じて数種類を併用して含めることもできる。

15 また、本発明においては有効成分であるR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物と他の視覚機能障害改善剤とを併用することもできる。

本明細書中、一般式 (I) および一般式 (I') の各記号の定義は次の通りである。

20 R、R'、R¹におけるアルキルとは炭素数1～10個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、炭素数1～4個のアルキルが好ましい。

R、R'、R¹におけるシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7個のシクロアルキルを示す。

25 R、R'、R¹におけるシクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が前記炭素数3～7個のシクロアルキルであり、アルキル部が炭素数1～6個の直鎖状また

は分枝鎖状のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等）であるシクロアルキルアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロブチルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルヘキシル、シクロブチルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル等が挙げられる。

R、R'、R¹におけるアラルキルとは、アルキル部として炭素数1～4個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等のフェニルアルキルを示す。

R、R'、R¹における環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキルの置換基としては、ハロゲン（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）、アルキル（R、R'、R¹におけるアルキルと同義）、アルコキシ（炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。）、アラルキル（R、R'、R¹におけるアラルキルと同義）、ハロアルキル（R、R'、R¹において示したアルキルに1～5個のハロゲンが置換したものであり、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等を示す。）、ニトロ、アミノ、シアノ、アジド等が挙げられる。

RとR¹あるいはR'とR¹とが結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基としては、5～6員環、これらの縮合環が好適であり、具体的

には1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-イミダゾリル、2,3-ジヒドロチアゾール-3-イル等が例示される。

また、置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としてはアルキル、アラ

5 キルはR、R¹、R²において示したものと同義である。

R²におけるアルキルとはR、R¹、R³におけるアルキルと同義である。

R³、R⁴におけるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキルはR、R¹、R²において示したものと同義である。

R³、R⁴におけるアシルとは炭素数2～6個のアルカノイル（アセチル、プロピ
10 オニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル等）、ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル（フェニルアセチル、フェニルプロピ
オニル、フェニルブチリル等）を示す。

R³、R⁴におけるアルキルアミノとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状ま
たは分枝鎖状のアルキルを有するアルキルアミノであって、メチルアミノ、エチル
15 アミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、
第2級ブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等を
示す。

R³、R⁴におけるアシルアミノとは、アシル部に炭素数2～6個のアルカノイル、
ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル等を
20 有するアシルアミノであって、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルア
ミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチル
アミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

R³、R⁴におけるアルキルチオとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状ま
たは分枝鎖状のアルキルを有するアルキルチオであって、メチルチオ、エチルチオ、
25 プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチ
オ、第3級ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等を示す。

R³、R⁴におけるアラルキルオキシとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ等を示す。

- 5 R³、R⁴におけるアラルキルチオとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルチオ、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ等を示す。

- 10 R³、R⁴におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を示す。

- 15 R³、R⁴におけるモノ・ジアルキルカルバモイルとは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されたカルバモイルであって、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等を示す。

R⁵におけるアルコキシとはR、R'、R¹におけるアルコキシと同義である。

- 20 R⁵におけるアルコキシカルボニルオキシとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ、第2級ブトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ペンチルオキシカルボニルオキシ、ヘキシルオキシカルボニルオキシ等を示す。
- 25

R⁵におけるアルカノイルオキシとは、アルカノイル部に炭素数2～6個のアルカノイルを有するものであって、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒバロイルオキシ等を示す。

R⁵におけるアラルキルオキシカルボニルオキシとは、そのアルキル部に炭素数
5 1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシカルボニルオキシ、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、3-フェニルプロピルオキシカルボニルオキシ、4-フェニルブチルオキシカルボニルオキシ等を示す。

R⁶におけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。また、
10 R⁸、R⁹におけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義であり、R⁸、R⁹におけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

R⁷におけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義であり、R⁷におけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

R⁶とR⁷が結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基としては、イミダゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾリン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 3-オキサゾリン-2-イル、1, 3-チアゾリン-2-イルまたはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニト
20 ロ、アミノ、フェニル、アラルキル等の置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル等が挙げられる。ここで、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アラルキルとはR、R'、R¹において示したものと同義である。

また、上記の置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としては、アル
25 キル、アラルキル、ハロアルキル等が挙げられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとはR、R'、R¹において示したものと同義である。

R^{10} 、 R^{11} におけるヒドロキシアシルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアシルに1～3個のヒドロキシが置換したものであり、たとえばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等が挙げられる。

- 5 R^{10} 、 R^{11} におけるアシルは R 、 R' 、 R^1 におけるアシルと同義であり、 R^{10} 、 R^{11} におけるハロアシル、アロキシルカルボニルは R 、 R' 、 R^1 において示したものと同義であり、 R^{10} 、 R^{11} におけるアラシルは R 、 R' 、 R^1 におけるアラシルと同義である。

- 10 R^{10} 、 R^{11} が結合して形成するシクロアシルも R 、 R' 、 R^1 におけるシクロアシルと同義である。

Lにおけるアシルは R 、 R' 、 R^1 におけるアシルと同義である。

- Lにおけるアミノアシルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアシルにアミノが置換したものであり、たとえばアミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、
15 6-アミノヘキシル等が挙げられる。

- Lにおけるモノ・ジアルキルアミノアシルとは、炭素数1～4個のアシルでモノまたはジ置換されたアミノアシルであって、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジブチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル等を示す。
20

- Lにおけるカルバモイルアシルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアシルにカルバモイルが置換したものであり、たとえばカルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、1-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチル、5-カルバモイルペンチル、6-カルバモイルヘキシル
25 等が挙げられる。

Lにおけるフタリイミドアシルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアシルにフタリイミドが置換したものであり、たとえばフタリイミドメチル、

2-フタルイミドエチル、1-フタルイミドエチル、3-フタルイミドプロピル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、6-フタルイミドヘキシル等が挙げられる。

BにおけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

- 5 BにおけるアルコキシはR、R'、R¹におけるアルコキシと同義である。

BにおけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

BにおけるアラルキルオキシはR³、R⁴におけるアラルキルオキシと同義である。

BにおけるアミノアルキルはLにおけるアミノアルキルと同義である。

- 10 BにおけるヒドロキシアルキルはR¹⁰、R¹¹におけるヒドロキシアルキルと同義である。

Bにおけるアルカノイルオキシアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数2～6個のアルカノイル部を有するアルカノイルオキシが置換したものであって、たとえばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、ヒバロイルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシエチル、バレリルオキシエチル、ヒバロイルオキシエチル等が挙げられる。

Bにおけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数1～6個のアルコキシ部を有するアルコキシカルボニ

- 20 ルが置換したものであって、たとえばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、第2級ブトキシカルボニルメチル、第3級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブト
- 25 キシカルボニルエチル、イソブトキシカルボニルエチル、第2級ブトキシカルボニ

ルエチル、第3級ブトキシカルボニルエチル、ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルエチル等が挙げられる。

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 におけるハロゲンはR、 R' 、 R^1 におけるハロゲンと同義である。 Q^1 、 Q^2 におけるアラルキルオキシは R^3 、 R^4 におけるアラルキルオキシと

5 同義である。

Q^3 におけるアルコキシはR、 R' 、 R^1 におけるアルコキシと同義である。

W、X、Yにおけるアルキレンとは炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキレンであって、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等を示す。

10 Yにおけるアルケニレンとは炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニレンであって、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等を示す。

R^bにおけるアルキルとはR、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義である。

R^bにおけるアラルキルとはR、 R' 、 R^1 におけるアラルキルと同義である。

R^bにおけるアミノアルキルとはLにおけるアミノアルキルと同義である。

15 R^bにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとはLにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルと同義である。

R^cにおける含窒素複素環とは、単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示し、縮合環の場合、ピロロピリジン(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン、

20 1H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン等)、ピラゾロピリジン(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン等)、イミダゾピリジン(1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン等)、ピロロピリミジン(1H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン、1H-ピロロ〔3, 4-d〕ピリミジン等)、ピラゾロピリミジン(1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-d〕ピリミジン等)、イミダゾピリミジン(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン、1H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、ピロロトリアジン(ピ

ロロ〔1, 2-a〕-1, 3, 5-トリアジン、ピロロ〔2, 1-f〕-1, 2,
 4-トリアジン等)、ピラゾロトリアジン(ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-
 トリアジン等)、トリアゾロピリジン(1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-
 5 a〕ピリジン等)、トリアゾロピリミジン(1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕
 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、シンノリン、キナゾリン、キノ
 リン、ピリドピリダジン(ピリド〔2, 3-c〕ピリダジン等)、ピリドピラジ
 ン(ピリド〔2, 3-b〕ピラジン等)、ピリドピリミジン(ピリド〔2, 3-d〕
 10 リミド〔4, 5-d〕ピリミジン、ピリミド〔5, 4-d〕ピリミジン等)、ピラ
 ジノピリミジン(ピラジノ〔2, 3-d〕ピリミジン等)、ナフチリジン(1, 8-
 ナフチリジン等)、テトラゾロピリミジン(テトラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジ
 ン等)、チエノピリジン(チエノ〔2, 3-b〕ピリジン等)、チエノピリミジン
 (チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン等)、チアゾロピリジン(チアゾロ〔4, 5-
 15 b〕ピリジン、チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン等)、チアゾロピリミジン(チア
 ゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、チアゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、オキサ
 ゾロピリジン(オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、オキサゾロ〔5, 4-b〕ピ
 リジン等)、オキサゾロピリミジン(オキサゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、オキ
 サゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、フロピリジン(フロ〔2, 3-b〕ピリジ
 20 ン、フロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、フロピリミジン(フロ〔2, 3-d〕ピリ
 ミジン、フロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン
 (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、2, 3-ジヒドロ-
 1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリミジン
 (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-
 25 -1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピ
 リド〔2, 3-d〕ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチ
 リジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン等を示し、これらの環が水素添加

されている芳香族環を形成する場合、環中の炭素原子がカルボニルでもよく、たとえば2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン等も含まれる。

- 5 また、これらの環はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ホルミル、アシル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、アジド、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイル、アルコキシアルキル（メトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、
- 10 エトキシプロピル等）、置換基を有していてもよいヒドラジノ等の置換基によって置換されていてもよい。

ここで、置換基を有していてもよいヒドラジノの置換基としては、アルキル、アラルキル、ニトロ、シアノ等が挙げられるが、アルキル、アラルキルはR、R'、R¹におけるアルキル、アラルキルと同義であり、たとえばメチルヒドラジノ、エ

- 15 チルヒドラジノ、ベンジルヒドラジノ等が例示される。

一般式（I）で示される化合物として、具体的には次の化合物を挙げることができる。

- (1) 4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (2) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリ
- 20 ジン
- (3) 1-ベンゾイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (4) 1-プロピル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (5) 1-[3-(2-(2-チエニルメチル) フェノキシ)-2-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 25 (6) 4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (7) 1-ベンジル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン

- (8) 3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (9) 1-ベンジル-3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (10) 1-(2-(4-ベンジルオキシフェノキシ) エチル)-4-(N-(2-ピリジル)-N-ベンジルカルバモイル) ピペリジン
- 5 (11) 1-ホルミル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (12) 4-(3-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (13) 1-イソプロピル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (14) 1-メチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (15) 1-ヘキシル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 10 (16) 1-ベンジル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (17) 1-(2-フェニルエチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (18) 1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 15 (19) 1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (20) 1-(2-(4-クロロフェニル) エチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (21) 1-ジフェニルメチル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 20 (22) 1-[2-(4-(5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) フェニル) エチル]-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (23) 1-(4-(4, 5-ジヒドロ-2-フリル) フェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 25 (24) 1-(2-ニトロフェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

- (25) 1-(2-アミノフェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (26) 1-ニコチノイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (27) 1-イソニコチノイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 5 (28) 1-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (29) 1-アセチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (30) 1-(3-(4-フルオロベンゾイル) プロピル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 10 (31) 1-(3-(4-フルオロベンゾイル) プロピル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (32) 1-(1-(4-ヒドロキシベンゾイル) エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (33) 1-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル) エチル)-4-(2-ピリ
- 15 ジルカルバモイル) ピペリジン
- (34) 1-(2-(4-ヒドロキシフェノキシ) エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (35) 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 20 (36) 1-(1-メチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (37) 1-シンナミル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (38) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 25 (39) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(3-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

- (40) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (41) 1-(2-フェニルエチル)-4-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル] ピペリジン
- 5 (42) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (43) 1-(3-クロロフェニル)カルバモイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (44) 4-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル] ピペリジン
- 10 (45) 1-メチル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン
- (46) 1-ニコチノイル-3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (47) 1-[2-(4-フルオロベンゾイル)エチル]-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 15 (48) 1-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (49) 1-(4-ニトロベンジル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 20 (50) 1-ヘキシル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (51) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (52) 4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (53) 1-(2-クロロニコチノイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 25 (54) 3-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

- (55) 1-(4-フタルイミドブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (56) 1-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシシンナモイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 5 (57) 1-カルバモイルメチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (58) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (59) 4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (60) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジ
- 10 ルカルバモイル) シクロヘキサン
- (61) トランス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (62) トランス-4-ホルムアミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 15 (63) トランス-4-ジメチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (64) N-ベンジリデン-トランス-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキシルメチルアミン
- (65) トランス-4-ベンジルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイ
- 20 ル) シクロヘキサン
- (66) トランス-4-イソプロピルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (67) トランス-4-ニコチノイルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 25 (68) トランス-4-シクロヘキシルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

- (69) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (70) トランス-4-アミノ-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 5 (71) トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (72) トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (73) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸
- 10 (74) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (75) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 15 (76) (+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (77) (-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (78) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 20 (79) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (80) (+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 25 (81) (-)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル) シクロヘキサン

- (82) トランス-4-(4-クロロベンゾイル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (83) トランス-4-アミノメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 5 (84) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (85) トランス-4-メチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (86) トランス-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-(4-
- 10 ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (87) トランス-4-アミノメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (88) トランス-4-アミノメチル-1-[(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)カルバモイル] シクロヘキサン
- 15 (89) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (90) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-[(3-ベンジルオキシ-2-ピリジル)カルバモイル] シクロヘキサン
- (91) トランス-4-フタルイミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)
- 20 シクロヘキサン
- (92) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (93) トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 25 (94) 4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキシルカルボニル) アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシド

- (95) 4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル) アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシド
- (96) トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 5 (97) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (98) トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (99) トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイ
- 10 ル) シクロヘキサン
- (100) トランス-4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (101) トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 15 (102) トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (103) トランス-4-ベンジルアミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (104) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチ
- 20 ル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (105) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(N-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (106) トランス-4-(1-アセトアミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 25 (107) トランス-N-(6-アミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (108) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (109) (+)-トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (110) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (111) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (112) (+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 10 (113) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (114) (+)-トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 15 (115) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (116) (+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (117) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 20 (118) トランス-N-(4-ピリミジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (119) トランス-N-(3-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 25 (120) トランス-N-(7H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリミジン-6-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (121) トランス-N-(3H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (122) トランス-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (123) トランス-N-(1H-5-ピラゾリル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (124) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (125) トランス-N-(4-ピリダジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサ
- 10 ンカルボキサミド
- (126) トランス-N-(7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (127) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 15 (128) トランス-N-(チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (129) トランス-N-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (130) トランス-N-(3-シアノ-5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリ
- 20 ミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (131) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (132) トランス-N-(2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 25 (133) トランス-N-(2, 6-ジアミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (134) (+) -トランス-N-(7-メチル-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (135) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (136) (+) -トランス-N-(1-メチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (137) トランス-N-ベンジル-N-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (138) トランス-N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 10 (139) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (140) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 15 (141-1) トランス-N-(2-カルボキシ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (141-2) (R) - (+) -トランス-N-(3-ブロモ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 20 (142) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (143) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 25 (144) トランス-N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (145) トランス-N-(1-メチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(グアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (146) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (147) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (148) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (149) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 10 (150) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-ベンジルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (151) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-フェニルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 15 (152) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-プロピルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (153) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-オクチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 20 (154) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2-ベンジル-3-エチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (155) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 25 (156) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (157) (R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド
- (158) N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノ - 1 - メチルエチル) ベンズアミド
- 5 (159) N - (4 - ピリジル) - 4 - アミノメチル - 2 - ベンジルオキシベンズアミド
- (160) N - (4 - ピリジル) - 4 - アミノメチル - 2 - エトキシベンズアミド
- (161) (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3 - ニトロベンズアミド
- 10 (162) (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 3 - アミノ - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド
- (163) (R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3 - クロロベンズアミド
- (164) N - (4 - ピリジル) - 3 - アミノメチルベンズアミド
- 15 (165) (R) - (+) - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド
- (166) (R) - (+) - N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド
- (167) N - (1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - グアニジノメチルベンズアミド
- 20 (168) N - (4 - ピリジル) - 4 - グアニジノメチルベンズアミド
- (169) (R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3 - フルオロベンズアミド
- (170) N - (4 - ピリジル) - 4 - アミノメチルベンズアミド
- 25 (171) N - (4 - ピリジル) - 4 - アミノメチル - 2 - ヒドロキシベンズアミド
- (172) N - (4 - ピリジル) - 4 - (2 - アミノエチル) ベンズアミド

- (173) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミド
(174) N-(4-ピリジル)-3-アミノ-4-アミノメチルベンズアミド
(175) (S)-(-)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド
- 5 (176) (S)-(-)-N-(4-ピリジル)-2-(1-アミノエチル)ベンズアミド
(177) (R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-クロロベンズアミド
(178) (R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-(3-プロピルグアニジノ)エチル)ベンズアミド
- 10 (179) (R)-(-)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド
(180) (R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド
- 15 (181) (R)-(-)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-エトキシベンズアミド
(182) (R)-(+)-N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド
(183) (R)-(+)-N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド
- 20 (184) (R)-(-)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ヒドロキシベンズアミド
(185) N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチル-3-ニトロベンズアミド
- 25 (186) (R)-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-グアニジノエチル)-3-ニトロベンズアミド

- (187) (R) -N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -
4-(1-アミノエチル)-2-ニトロベンズアミド
- (188) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-グア
ニジノベンズアミド
- 5 (189) (R) -N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -
4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド
- (190) (R) -N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -
4-(1-グアニジノエチル) ベンズアミド
- (191) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-(1
10 -アミノ-2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド
- (192) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-アミ
ノメチル-3-ニトロベンズアミド
- (193) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -4-ピペリ
ジンカルボキサミド
- 15 (194) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-ピペ
リジンカルボキサミド
- (195) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -1-アミ
ノアセチル-4-ピペリジンカルボキサミド
- (196) N-(1-メトキシメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-
20 4-イル) -4-ピペリジンカルボキサミド
- (197) N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-
イル) -4-ピペリジンカルボキサミド
- (198) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -1-(2-
フェニルエチル) -4-ピペリジンカルボキサミド
- 25 (199) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -1-アミジ
ノ-4-ピペリジンカルボキサミド

(200) N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(201) N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキサミド

5 (202) N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-(2-フェニルエチル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(203) N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジンカルボキサミド

(204) N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド

好ましくは、化合物(80)、(109)、(110)、(112)、(115)、(142)、(143)、(144)、(145)、(153)、(157)、(163)、(165)、(166)および(179)が挙げられる。化合物(165)およびその塩酸塩がさらに好ましく、とりわけ化合物(165)の1

15 塩酸塩が好ましい。

また、本発明のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として使用される化合物は製薬上許容される酸付加塩でもよく、その酸とは塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、サリチル酸等の有機酸が挙げられる。また、カルボキシル基を有する化合物は、ナ

20 トリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属との塩、リジン等のアミノ酸との塩とすることもできる。さらに、それらの1水和物、2水和物、1/2水和物、1/3水和物、1/4水和物、2/3水和物、3/2水和物、6/5水和物等も本発明に含まれる。

本発明のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として使用される化合物は、プロドラッグとして提供されてもよい。ここでプロドラッグとは、生体内で上述のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物に変換され得る化合物であって、例えば、一般式(I)で表される化合物の分子内のカルボキシル基(COOH)、水酸基(O

H)、アミノ基(NH₂、アミドも含む)、メルカプト基(SH)等の部位が修飾されたものをいう(医薬品の開発7巻(分子設計)廣川書店)。

一般式(I)で示される化合物は、特開昭62-89679号、特開平3-218356号、特開平5-194401号、特開平6-41080号、WO95/258387号およびWO98/06433号等に記載されている方法により合成することができる。また、チオクロマン類化合物は、WO01/68607号等に記載されている方法により、イソキノリンスルホンアミド誘導体は、US4678783等に記載されている方法により、ビニルベンゼン誘導体は、特開2000-44513号等に記載されている方法により合成することができる。

- 10 上記のRhキナーゼ阻害活性を有する化合物に光学異性体、そのラセミ体またはシストランス異性体が存在する場合には、本発明においてこれらすべてを使用することができ、これらの異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いることによって製造することができる。

- 15 酸付加塩、水和物ならびにプロドラッグについても常法により製造することができる。

Rhキナーゼ阻害活性を有する化合物を医薬として、特に、本発明の視覚機能障害改善剤または網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤もしくは視神経細胞の再生促進剤として使用する場合は、一般的な医薬製剤として調製される。

- 20 たとえば、上記Rhキナーゼ阻害活性を有する化合物を製剤上許容しうる担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤等)と混合して得られる医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏および眼内埋込み用製剤等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

- 25 固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、

コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。

- 5 さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ろう類（ホ
10 ホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

- 液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビ
15 トール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等が挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。
- 20 さらに、点眼剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液が挙げられる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が好ましい）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン、マンニトール、グルコース等）、溶解補助剤、保存剤（クロロブタノール、ベンジルアルコール、
25 デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ホウ酸等）、粘稠剤（ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等）、キレート剤

(エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、pH調整剤(pHは塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸等で通常約6~8に調整することが好ましい)、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

- 眼内埋込み用製剤とする場合は、生体分解性ポリマー、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース等の生体分解性ポリマーを用いることができる。

- これらの製剤の有効成分の量は製剤の0.1~100重量%であり、好適には1~50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢等により変わりうるが、通常経口投与の場合、成人一日当たり1~500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

- 点眼剤として局所投与する場合は、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を約0.0001~約10w/v%、好ましくは約0.001~約1w/v%含有する点眼剤を、1日当たり数回、好ましくは1~6回、1回数滴、好ましくは1~3滴投与するのが好ましい。また、眼内埋込み用製剤として投与する場合は、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を約0.0001~約1mg、好ましくは約0.001~約0.5mg含有する眼内埋込み用製剤を、例えば特開平1-216917号、特開平3-170418号(対応:EP430539およびUS5164188)および特開平5-17370号(対応:EP488401およびUS5501856)等の記載の方法に従って短棒状、針状、フィルム状、タブレット状、マイクロカプセルまたは微小球等に調製し、例えば硝子体に埋込むのが好ましい。

実施例

以下、本発明を製剤処方例および薬理作用を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

- なお、以下の製剤処方例および実験例には、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物である、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・2塩酸塩・3/2水和物(以下化合物1ともいう)、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジ

ン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド・1塩酸塩(以下化合物2ともいう)、4-[2-(2,3,4,5,6-ペンタフルオロフェニル)アクリロイル]桂皮酸(以下化合物3ともいう)、エタクリン酸(以下化合物4ともいう)あるいは塩酸ファスジル(以下化合物5ともいう)を使用した。

5 製剤処方例1:錠剤

| | | |
|----|---------------|----------|
| | 本発明化合物(化合物1) | 10.0 mg |
| | 乳糖 | 50.0 mg |
| | トウモロコシデンプン | 20.0 mg |
| | 結晶セルロース | 29.7 mg |
| 10 | ポリビニルピロリドンK30 | 5.0 mg |
| | タルク | 5.0 mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 0.3 mg |
| | | 120.0 mg |

- 本発明化合物(化合物1)、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロース
- 15 を混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、直径7mmの杵を用いて、1錠120mgの錠剤を製した。

製剤処方例2:カプセル剤

| | | |
|----|---------------|----------|
| 20 | 本発明化合物(化合物1) | 10.0 mg |
| | 乳糖 | 70.0 mg |
| | トウモロコシデンプン | 35.0 mg |
| | ポリビニルピロリドンK30 | 2.0 mg |
| | タルク | 2.7 mg |
| 25 | ステアリン酸マグネシウム | 0.3 mg |
| | | 120.0 mg |

- 本発明化合物（化合物 1）、乳糖およびトウモロコシデンプンを混合し、ポリビニルピロリドン K 30 糊液を用いて練合し、20 メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24 メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し120mgのカプセル剤を製した。

製剤処方例 3：点眼剤

| | |
|---------------|-----------|
| 本発明化合物（化合物 2） | 0.05 g |
| リン酸二水素ナトリウム | 0.1 g |
| 塩化ナトリウム | 0.85 g |
| 10 塩化ベンザルコニウム | 0.005 g |
| 滅菌精製水 | 全量 100 mL |
| pH | 7.0 |

- 滅菌精製水約 80 mL に、本発明化合物（化合物 2）、リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウムおよび塩化ベンザルコニウムを溶解した。塩酸および水酸化ナトリウムで pH を 7.0 に調製し、滅菌精製水を加え全量 100 mL とし、点眼剤を製した。

化合物 2 の代わりに、化合物 3、化合物 4 あるいは化合物 5 を用いて同様にして点眼剤を調製する。

製剤処方例 4：眼内埋込み用製剤

| | |
|----------------------------|-------|
| 20 本発明化合物（化合物 2） | 0.1 g |
| 乳酸・グリコール酸共重合体 | |
| （乳酸：グリコール酸＝75：25、分子量 5000） | 1.0 g |

- 本発明化合物（化合物 2）と乳酸・グリコール酸共重合体を機械的に混合後、約 80℃で熔融し均一な混合物を得る。冷却固化後、混合物を乳鉢で粉碎する。粉碎物 3 mg を内径 0.8 mm のテフロンチューブに充填する。粉碎物を充填したテフロンチューブを約 80℃に加熱しながら、両端を加圧し、直径 0.8 mm、長さ 3 mm の短棒状眼内埋込み用製剤を製する。

化合物 2 の代わりに、化合物 3、化合物 4 あるいは化合物 5 を用いて同様にして
眼内埋込み用製剤を調製する。

製剤処方例 5 : 錠剤

| | | |
|---|----------------|-------|
| | 本発明化合物 (化合物 2) | 10 mg |
| 5 | 乳糖 | 80 mg |
| | デンプン | 17 mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 3 mg |
| | 結晶セルロース | 10 mg |

以上の成分を 1 錠分の材料として、常法により錠剤に成形する。この錠剤は必要
10 に応じて通常用いられる糖衣およびフィルム (例えばエチルセルロース等) 等でコーティングしてもよい。

化合物 2 の代わりに、化合物 3、化合物 4 あるいは化合物 5 を用いて同様にして
錠剤を調製する。

製剤処方例 6 : カプセル剤

| | | |
|----|----------------|-------|
| 15 | 本発明化合物 (化合物 2) | 10 mg |
| | マンニトール | 75 mg |
| | デンプン | 17 mg |
| | ステアリン酸マグネシウム | 3 mg |

以上の成分を 1 カプセル剤の材料として均一に混合し、常法により顆粒とし、硬
20 カプセルに充填する。この充填する顆粒は必要に応じて通常用いられるフィルム
(例えばエチルセルロース等) 等でコーティングしてもよい。

化合物 2 の代わりに、化合物 3、化合物 4 あるいは化合物 5 を用いて同様にして
カプセル剤を調製する。

製剤処方例 7 : 注射剤

| | | |
|----|----------------|--------|
| 25 | 本発明化合物 (化合物 2) | 150 mg |
| | 塩化ナトリウム | 900 mg |
| | 1 N 水酸化ナトリウム | 適量 |

注射用蒸留水

全量 100 mL

以上の成分を常法により混和して注射剤とし、0.1 mLを硝子体内に注射する。

化合物2の代わりに、化合物3、化合物4あるいは化合物5を用いて同様にして注射剤を調製する。

- 5 以下、本発明の医薬の薬理作用を実施例により説明する。

実施例1 (In Vitro 実験)

(1) 方法

- Wistar ラット眼球より網膜神経節細胞を単離し、ポリリジン ($50 \mu\text{g}/\text{mL}$, Sigma) とメロシン (merossin; $2 \mu\text{g}/\text{mL}$, GIBCO) でコートした48ウェルプレートを用い、5% CO_2 、95%空気的环境下、37°Cで培養した。細胞数は約5000細胞/ウェルとした。培養液はニューロベーサル培養液 (GIBCO) に $50 \text{ ng}/\text{mL}$ BDNF (human brain-derived neurotrophic factor, Sigma)、 $50 \text{ ng}/\text{mL}$ CNTF (rat ciliary neurotrophic factor, Sigma)、 $5 \mu\text{M}$ フォルスコリン (forskolin, Sigma)、 1 mM グルタミン (Wako) および B27 Supplement (GIBCO; $1 \text{ mL}/50 \text{ mL}$ 培養液) を添加した培養液 (ウシ胎児血清無添加培養液)、および前記ウシ胎児血清無添加培養液にさらに10%ウシ胎児血清 (以下、FCSともいう) を添加した培養液 (FCS添加培養液) を用いた。各培養液で24時間培養後、FCS添加培養液で培養した群を2群に分け、1群は $10 \mu\text{M}$ の化合物1を添加した化合物1添加群、他方は化合物1無添加群とした。また、
- 10 FCS無添加培養液で培養した群についても、同様に化合物1添加群と化合物1無添加群に分けた。さらに24時間培養後、倒立光学顕微鏡下で網膜神経節細胞の神経軸索伸展の程度を観察した。

(2) 結果

- 図1に結果を示す。図1中AはFCS添加培養液で48時間培養した網膜神経節細胞を、BはFCS添加培養液で24時間培養後、 $10 \mu\text{M}$ の化合物1を添加し、さらに24時間培養した網膜神経節細胞を、CはFCS無添加培養液で48時間培
- 25

養した網膜神経節細胞を、DはFCS無添加培養液で24時間培養後、 $10\mu\text{M}$ の化合物1を添加しさらに24時間培養した網膜神経節細胞を示す。

FCS添加培養液で48時間培養した網膜神経節細胞では神経突起の形成はほとんど認められなかった(A)。網膜神経節細胞をFCS添加培養液で24時間培養
5 し化合物1を $10\mu\text{M}$ 添加してさらに24時間培養すると、網膜神経節細胞は神経突起を早い速度で形成し(神経軸索の伸展)、化合物1無添加群に比較し、明らかに網膜神経節細胞の神経軸索を伸展させる作用が認められた(B)。

培養開始時からFCS無添加培養液で培養した網膜神経節細胞においても神経軸索の伸展が認められた(C)。一方、FCS無添加培養液に化合物1を添加するこ
10 とにより神経軸索の伸展は顕著なものとなり化合物1の神経軸索伸展促進作用が確認された(D)。

以上のことから、化合物1は網膜神経節細胞の神経軸索伸展作用および軸索伸展促進作用を有することがわかった。

また、本実験例にはWisterラットを用いた場合の実験結果のみ示したが、SDラ
15 ットについても同様の実験を行ったところ、同様に化合物1の網膜神経節細胞の軸索伸展作用ならびに軸索伸展促進作用が認められた。

実施例2 (In Vivo 実験)

(1) 方法

体重 $220\sim 280\text{g}$ のSDラットについてペントバルビタールナトリウム(0.4mg/kg , i. p.)麻酔下で視神経を切断した。他方、視神経切断ラットの坐骨神経の約 $3\sim 4\text{cm}$ を取り出し、先に切断した視神経端に自己移植した。視神経を切断する直前に $120\mu\text{mol/L}$ となるよう溶解した化合物1を $5\mu\text{L}$ 硝子体内に注入し、移植片の周りには化合物1を $10\mu\text{mol/L}$ となるよう溶解した溶液に浸けたゼラチン片($3\text{mm}\times 3\text{mm}$; Spongel, Yamanouchi pharm.)を埋め
25 込んだ(化合物1処置群)。無処置群では、硝子体への注入およびゼラチン片の調製時ともに化合物1の代わりに生理食塩液を用いた。移植中は眼動脈損傷を避けるように注意し、移植後は眼底鏡で網膜血管走行を確認してから、温度 $23^{\circ}\text{C}\pm 2$ 、

- 湿度 $55 \pm 10\%$ 環境下で飼育した。餌、水はともに自由摂取させた。移植手術 6 週後、ペントバルビタールナトリウム (0.4 mg/kg , i. p.) 麻酔下で移植片を横に切断して、 $10\% \text{ GB}$ (p-amidinophenyl p-(6-amidino-2-indolyl) phenyl ether, Sigma, St. Louis, MO) に浸けたゼラチン片を移植片の切断面に埋め込み、網膜神経節細胞を逆行性に標識した。48 時間後、ラットの眼球を摘出し、定法に従い網膜伸展標本を作製した。網膜伸展標本の顕微鏡下での観察像を蛍光顕微鏡から直接コンピュータ画像に取り込み、逆行標識された網膜神経節細胞の数を画像解析ソフト (MacSCOP, MITANI CO.) を用いてカウントした。得られた逆行標識された網膜神経節細胞の数を視神経再生細胞数とした。なお、移植を施していないラットの視神経を切断し、同様に $10\% \text{ GB}$ に浸けたゼラチン片を埋め込み作製し、48 時間後の網膜伸展標本の標識網膜神経節細胞数を視神経細胞数とし、対照とした。

無処置群と化合物 1 処置群の視神経再生細胞数から対照の視神経細胞数に対する比率 (%) を計算した。

15 (2) 結果

結果を図 2 に示す。視神経再生細胞数は無処置群では、対照群の約 5% であった。一方化合物 1 処置群の視神経再生細胞数は、対照群の約 12% であり、無処置群に比較し約 2.4 倍であった。

- 以上のことから化合物 1 は視神経細胞の再生を促進する作用があることがわかった。

20 実施例 3 (In Vitro 実験)

(1) 方法

- Wistar ラット眼球より網膜神経節細胞を単離し、ポリリジン ($50 \mu\text{g/mL}$, Sigma) とメロシン (merossin; $2 \mu\text{g/mL}$, GIBCO) でコートした 48 ウェルプレートを用い、 $5\% \text{ CO}_2$ 、 95% 空気的环境下、 37°C で培養した。細胞数は約 5000 細胞/ウェルとした。培養液はニューロベーサル培養液 (GIBCO) に 50 ng/mL BDNF (human brain-derived neurotrophic factor, Sigma)、 50 ng/mL

g/mL CNTF (rat ciliary neurotrophic factor, Sigma)、5 μ M フォルスコリン (forskolin, Sigma)、1 mM グルタミン (Wako) および B27 Supplement (GIBCO; 1 mL/50 mL 培養液) を添加した培養液 (FCS 無添加培養液) を用いた。前記 FCS 無添加培養液に 10% FCS を添加した培養液 (Rh

5 o の活性化剤が含まれている FCS 添加培養液) および FCS 無添加培養液でそれぞれ 24 時間培養後、FCS 無添加培養液で培養した群を 2 群に分け、1 群は 10 μ M の化合物 2 を添加した化合物 2 添加群、他方は化合物 2 無添加群とした。さらに 24 時間培養後、倒立光学顕微鏡下で網膜神経節細胞の神経軸索伸展の程度を観察した。また、1 μ M の Rh o の活性化剤である lysophosphatidic acid (LP

10 A) を FCS 無添加群に添加し、Rh o の活性化による軸索退縮についても検討した。

(2) 結果

図 3 に結果を示す。図 3 中 A は FCS 添加培養液で 48 時間培養した網膜神経節細胞を、B は FCS 無添加培養液で 48 時間培養した網膜神経節細胞を、C は FCS

15 S 無添加培養液で 24 時間培養後、10 μ M の化合物 2 を添加しさらに 24 時間培養した網膜神経節細胞を、D は FCS 無添加培養液で 44 時間培養後、1 μ M の LPA を添加しさらに 4 時間培養した網膜神経節細胞を示す。

培養初期に Rh o の活性化剤が含まれている FCS 添加培養液で 48 時間培養した網膜神経節細胞では神経突起の形成はほとんど認められなかった (A)。網膜神

20 経節細胞を FCS 無添加培養液で培養開始時から培養した網膜神経節細胞には短い神経軸索の伸展が認められた (B)。FCS 無添加培養液で 24 時間培養し、化合物 2 を 10 μ M 添加してさらに 24 時間培養すると、網膜神経節細胞は神経軸索の伸展を早い速度で形成し、化合物 2 無添加群に比較し、明らかに網膜神経節細胞の神経軸索の伸展を促進する作用が認められた (C)。FCS 無添加培養液で 1 μ M

25 の LPA を添加した添加群では Rh o の活性化による軸索退縮効果が認められた (D)。

以上のことから、化合物 2 は網膜神経節細胞の神経軸索伸展作用および神経軸索伸展促進作用を有することがわかった。これらの作用は R h o を活性化することによって抑制された。

実施例 4 (In Vivo 実験)

5 (1) 方法

体重 220～280 g の SD ラットをベントバルビタールナトリウム (0.4 mg/kg, i. p.) 麻酔下で視神経を切断した。他方、視神経切断ラットの坐骨神経の約 3～4 cm を取り出し、先に切断した視神経端に自己移植した。視神経切断直前に 120 μ M となるよう溶解した化合物 2 を 5 μ L 硝子体内に注入し、移植片の周りには化合物 2 を 10 μ M となるよう溶解した溶液に浸けたゼラチン片 (3 mm×3 mm; Spongel, Yamanouchi pharm.) を埋め込んだ (化合物 2 処置群-1)。化合物 2 処置群-2 では 1.2 mM となるよう溶解した化合物 2 を 5 μ L 硝子体内に注入し、移植片の周りでも 100 μ M の化合物 2 を使用した。対照群では化合物 2 の代わりに生理食塩液を用いた。移植中は眼動脈損傷を避けるように注意し、移植後は眼底鏡で網膜血管走行を確認してから、温度 23℃±2、湿度 55±10% 環境下で飼育した。餌、水はともに自由摂取させた。移植手術 6 週後、ベントバルビタールナトリウム (0.4 mg/kg, i. p.) 麻酔下で移植片を横に切断して、4-Di-10ASP [4-(4-didecylaminostyryl)-N-methyl-propidium iodide, Sigma, St. Louis, MO] 結晶を約 2 mg 移植片の切断面に埋め込み、網膜神経節細胞を逆行性に標識した。3 日後、ラットの眼球を摘出し、定法に従い網膜伸展標本を作製した。網膜伸展標本の顕微鏡下での観察像を蛍光顕微鏡からコンピュータ画像に取り込み、逆行標識された網膜神経節細胞数を画像解析ソフト (MacSCOP, MITANI CO.) を用いてカウントした (図 4)。得られた逆行標識された網膜神経節細胞数を視神経再生細胞数とした。なお、移植を施していないラットの視神経を切断し、同様に 4-Di-10ASP 結晶を約 2 mg 埋め込み作製した網膜伸展標本の標識網膜神経節細胞数を視神経細胞数とし、ノーマル群とした。

対照群と化合物 2 処置群-1 および化合物 2 処置群-2 の視神経再生細胞数から対照の視神経細胞数に対する比率 (%) を計算した。

(2) 結果

視神経再生細胞数は対照群では、ノーマル群の約 7 % であった。一方、化合物 2 処置群-1 の視神経再生細胞数は、ノーマル群の約 16 % であり、化合物 2 処置群-2 の視神経再生細胞数はノーマル群の約 28 % であった。対照群に比較しそれぞれ約 2.3 倍、約 4 倍であった(図 5)。

以上のことから、化合物 2 は視神経細胞の再生を促進することがわかった。

実施例 5 (In Vitro 実験)

10 (1) 方法

実施例 1 および 3 と同様にして生後 6 ~ 8 日目の Wistar ラット (オスとメス混合、SLC) の眼球より単離した網膜神経節細胞を培養 (細胞数: 約 2000 細胞/ウェル) した。なお、試験化合物 (化合物 3 ~ 5) は最終濃度が 10 μ M となるよう培養液に添加しそれぞれ化合物 3 添加群、化合物 4 添加群、化合物 5 添加群とした。コントロールは試験化合物無添加群とした。化合物 3 (4- [2- (2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル) アクリロイル] 桂皮酸) としては特開 2000-44513 の実施例 8 の記載に従い合成したものをを用いた。化合物 4 (エタクリン酸) としてはシグマ社製のものをを用い、化合物 5 (塩酸ファスジル) としては、市販の塩酸ファスジル水和物注射液: 「エリル注 30 mg」 (旭化成株式会社製造販売) を使用した。

LIVE/DEAD® Viability/Cytotoxicity Kit (L-3224) (Molecular probes) を用いて、Calcein AM による生細胞の蛍光特性を利用して、Calcein AM を網膜神経節細胞に取り込み、蛍光顕微鏡下で網膜神経節細胞の神経軸索伸展の程度を観察した。網膜神経節細胞標本の顕微鏡下での観察像を蛍光顕微鏡から直接コンピュータ画像に取り込み、神経軸索の長さを画像解析ソフト (MacSCOP, MITANI CO.) を用いて測定した。100 μ m 以上の長さの軸索を有する細胞を long neurites 細胞とし、21 μ m ~ 99 μ m の長さの軸索を有

する細胞を middle neurites 細胞、20 μ m以下の長さの軸索を有する細胞を short neurites 細胞（軸索伸展なし）とした。全細胞数に対する long neurites 細胞および middle neurites 細胞の割合（%）を各々算出した。

(2) 結果

- 5 網膜神経節細胞軸索の長さを画像解析ソフトを用いて測定した結果を図6に示す。コントロール群（N=3）の、long neurites 細胞および middle neurites 細胞はそれぞれ7%と12%であった。これに対し、化合物3添加群（N=3）の long neurites 細胞および middle neurites 細胞はそれぞれ22%と23%で、化合物4添加群（N=3）の long neurites 細胞および middle neuritis 細胞はそれぞれ
- 10 れ11%と45%、化合物5添加群（N=3）の long neurites 細胞および middle neurites 細胞はそれぞれ15%と53%であった。コントロール群に比較して、試験化合物添加群は3群とも long neurites 細胞と middle neurites 細胞がそれぞれ増加していることが確認された。化合物3添加群では long neurites 細胞で、化合物4および5添加群では middle neurites 細胞とともにコントロール群に
- 15 比較して有意な軸索伸展促進作用が認められた（ $P < 0.05$ ）。

以上の結果から、網膜から純粋単離、培養した神経節細胞で、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物は網膜神経節細胞の軸索再生に関与している可能性が示唆された。

- 参考例1 (R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド・2塩酸塩・3/2水和物の製造
- 20 (a) (R) - 4 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) 安息香酸1.2gのジクロロメタン15mL溶液に塩化チオニル0.9mL、ジメチルホルムアミド1滴を加え、室温で2時間攪拌した。反応後、減圧下、溶媒を留去して(R) - 4 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) 安息香酸クロライドの結晶
- 25 を得た。次に、この結晶をアセトニトリル10mLに溶解し、4-アミノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン240mgとジイソプロピルエチルアミン520mgのアセトニトリル10mL溶液に滴下後、室温で8時間攪拌した。析出した結晶

を濾取し、乾燥後、メタノール 7 mL に溶解し、ナトリウムメトキシド 60 mg を
 加え、室温で 30 分間攪拌した。反応後、減圧下濃縮して得られた残渣に水を加え、
 酢酸エチルで抽出した。乾燥、減圧下溶媒を留去して得られた結晶を酢酸エチルで
 洗浄して、(R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-

5 - (1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) ベンズアミド 330 mg を得た。

PMR (DMSO- d_6 /TMS) δ : 1.33-1.40 (3H, m), 4.72-4.78 (1H, m),
 4.98-5.04 (2H, m), 6.78-6.82 (1H, m), 7.32-8.16 (13H, m)

(b) (R)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-

(1-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) ベンズアミド 200 mg、15%

10 塩酸-メタノール 1 mL およびメタノール 6 mL の混合物に、10%水酸化パラジ
 ウム炭素 80 mg を加えて、水素気流下 40°C で 1 時間攪拌した。反応後、触媒を
 濾去し、減圧下濃縮して得られた結晶をメタノール-エーテルから再結晶すること
 により、融点 286°C (分解) の (R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-
 b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル) ベンズアミド・2 塩酸塩・
 15 3/2 水和物 120 mg を得た。

$[\alpha]_D = +6.1^\circ$ (メタノール, $c = 1$)

PMR (DMSO- d_6 /TMS) δ : 1.54 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.50-4.54 (1H,
 m), 7.11 (1H, br), 7.55 (1H, br), 7.70 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.02-8.06 (3H, m),
 8.33 (1H, br), 8.62 (3H, br), 10.99 (1H, br)

20 参考例 2 (R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)
 -4-(1-アミノエチル) ベンズアミド・1 塩酸塩の製造

(a) 参考例 1 で得られた (R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピ
 リジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル) ベンズアミド・2 塩酸塩・3/2
 水和物 8.5 g を水 50 mL に溶解し、氷冷下で攪拌しながら 1N-NaOH 水溶

25 液を滴下した。析出した結晶を濾取、乾燥 (温風: 60°C、10 時間) すること
 により、フリーベース体を 6.2 g 得た。

mp. 210-212°C

EA : calcd. for $C_{16}H_{16}N_4O$: C ; 68.55, H ; 5.75, N ; 19.99

found C ; 68.58, H ; 5.70, N ; 19.81

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.29 (3H, d, $J=8.0Hz$), 1.88 (2H, bs),
4.09 (1H, m), 6.80 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.53 (2H, d, $J=7.8Hz$), 7.70 (1H,
5 d, $J=7.8Hz$), 7.92 (2H, d, $J=7.8Hz$), 8.14 (1H, d, $J=7.8Hz$), 10.26 (1H, bs),
11.57 (1H, bs)

$[\alpha]_D = +14.7^\circ$ (メタノール, $c=0.5$)

(b) 上記 (a) で得られたフリーベース体 2.8 g にエタノール 5 mL を加え、
60°C に加温しながら 1 N 塩酸 10 mL を加えた。溶解後、熱時濾過、室温下で 2
10 時間、氷-食塩浴下で 1.5 時間攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥 (温風 : 60°C、10 時間) した後、 $H_2O-EtOH$ (2/1) (20 mL) を加え、還流
下で溶解後、熱時濾過、室温下で 2 時間、氷-食塩浴下で 1.5 時間攪拌した。そ
の後、結晶を濾取、乾燥 (温風 : 60°C、24 時間) することにより (R) -
(+) -N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4- (1-ア
15 ミノエチル) ベンズアミド・1 塩酸塩を 2.4 g 得た。

mp. 298°C (分解)

EA : calcd. for $C_{16}H_{16}N_4O \cdot 1HCl$ C ; 60.66, H ; 5.41, N ; 17.69

found C ; 60.56, H ; 5.32, N ; 17.62

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.58 (3H, d, $J=8.0Hz$), 4.51 (1H, m),
20 6.80 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.70 (3H, m), 8.05 (2H, d, $J=7.8Hz$), 8.15 (1H,
d, $J=7.8Hz$), 8.68 (3H, bs), 10.41 (1H, bs), 11.60 (1H, bs)

$[\alpha]_D = +8.2^\circ$ (メタノール, $c=1.0$)

産業上の利用分野

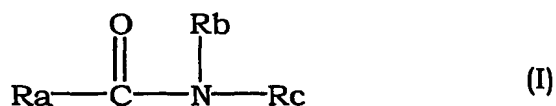
化合物 1 ないし化合物 5 は網膜神経節細胞軸索伸展作用および視神経細胞再生作
25 用を有することから、Rhokinaゼ阻害活性を有する化合物は網膜神経および視
神経の損傷、変性等による視覚機能障害を改善することが考えられる。従って、R
hokinaゼ阻害活性を有する化合物は、網膜の炎症等による損傷 (網膜神経疾患、

- 網膜血管閉塞症、網膜静脈周囲炎、Eales 病、虚血性眼症候群、網膜細動脈瘤、高血圧および腎疾患ならびに血液疾患による網膜症、糖尿病性網膜症、網膜ジストロフィー、黄斑ジストロフィー、網脈絡膜症、黄斑変性、黄斑浮腫、網膜色素上皮剥離、変性網膜分離症、網膜芽細胞腫、網膜色素上皮腫等）等に伴う視覚障害における
- 5 視覚機能改善、ならびに視神経の変性、損傷（視神経炎、視神経乳頭毛細血管腫、虚血性視神経症、網膜神経線維層欠損、網膜性視神経萎縮、視神経断裂、外傷性視神経症、うっ血乳頭、視神経乳頭欠損、視神経低形成、中毒性視神経萎縮等）に伴う視覚障害における視覚機能改善、および眼圧亢進（緑内障等）等による視神経の萎縮、変性等による視覚障害における視覚機能改善、さらに、網膜移植時における
- 10 網膜神経節細胞をはじめとする視細胞の生育と機能維持、視神経移植時における視神経再生に有効と考えられる。

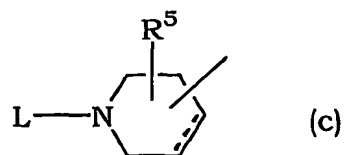
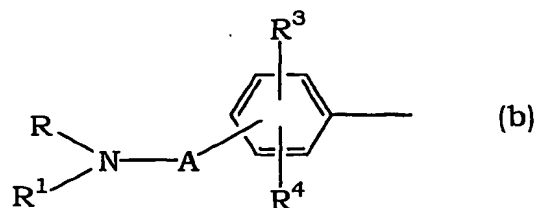
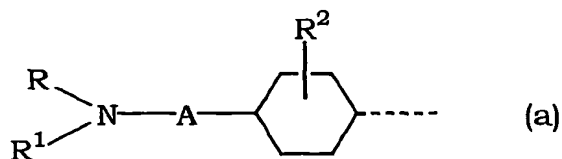
- 本出願は、日本で出願された特願 2001-113329 および特願 2001-308010 を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。
- 15

請求の範囲

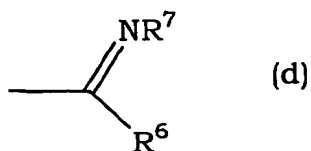
1. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有する、網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する視覚機能障害改善剤。
2. 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるもので
- 5 ある請求の範囲 1 記載の視覚機能障害改善剤。
3. 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである請求の範囲 1 記載の視覚機能障害改善剤。
4. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I)



10 〔式中、R a は式



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



(式中、 R^6 は水素、アルキルまたは式： $-NR^8R^9$ (ここで、 R^8 、 R^9 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)を示し、 R^7 は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、 R^6 と R^7 は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

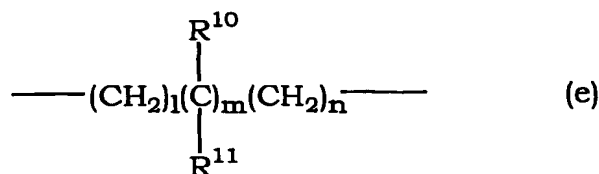
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、 R と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

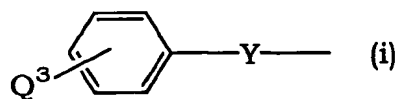
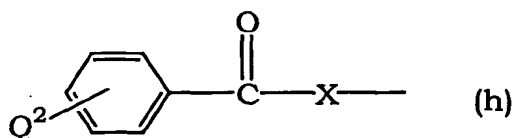
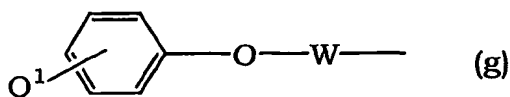
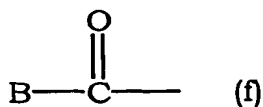
R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



- 5 (式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

- 10 Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジ

- 15 ン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線と実線によって表される結合は一重結合または二重結合を示す。

- 20 R^6 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]を示す。

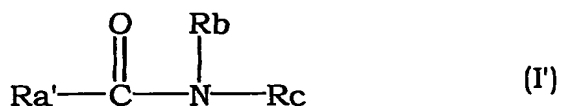
R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

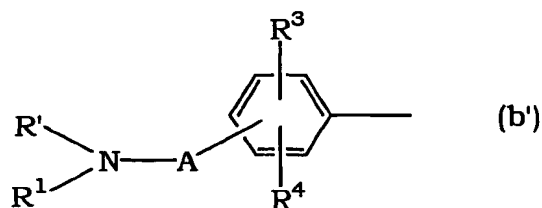
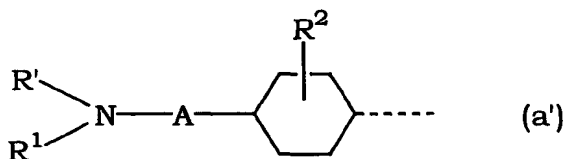
により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる

- 5 酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 1～3 のいずれかに記載の視覚機能障害改善剤。

5. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I'))



〔式中、R a' は式



10

〔式中、R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

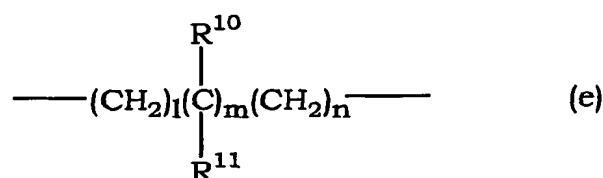
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- 15 または、R' とR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

- R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、
- 5 アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- (式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラ
- 10 ルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。]を示す。

R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

- 15 R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲1～3のいずれかに記載の視覚機能障害改善剤。

6. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H - ピ
- 20 ロロ〔2, 3 - b〕ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲1～3のいずれかに記載の視覚機能障害改善剤。

7. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド・1 塩酸塩である請求の範囲 1 ~ 3 のいずれかに記載の視覚機能障害改善剤。
8. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲 1 ~ 3 のいずれかに記載の視覚機能障害改善剤。
9. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有する、網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。
- 10 10. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 4 記載の一般式 (I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。
11. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 5 記載の一般式 (I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。
12. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。
13. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド・1 塩酸塩である請求の範囲 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。
- 25 14. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択さ

れる化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤。

15. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有する、視神経細胞の再生促進剤。

- 5 16. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 4 記載の一般式 (I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 15 記載の視神経細胞の再生促進剤。

17. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 5 記載の一般式

- 10 (I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 15 記載の視神経細胞の再生促進剤。

18. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズア

- 15 ミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 15 記載の視神経細胞の再生促進剤。

19. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド・1塩酸塩である請求の範囲 15 記載の視神経細胞の再生促進剤。

- 20 20. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲 15 記載の視神経細胞の再生促進剤。

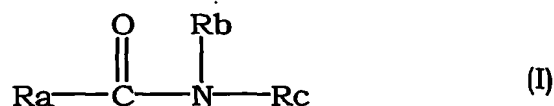
21. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含有

- 25 する、網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する視覚機能障害改善用医薬組成物。

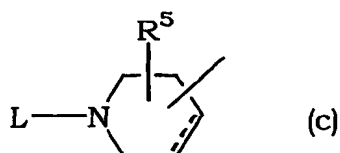
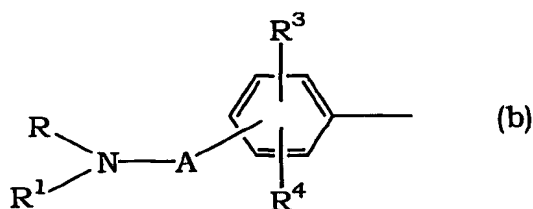
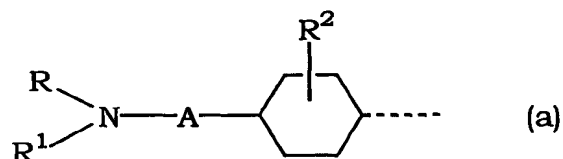
22. 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである請求の範囲21記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

23. 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである請求の範囲21記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

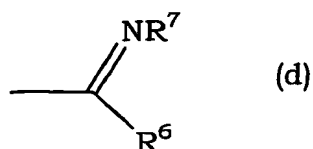
5 24. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式(I)



〔式中、Raは式



〔式(a)および(b)中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有しているもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



(式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹(ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、

R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

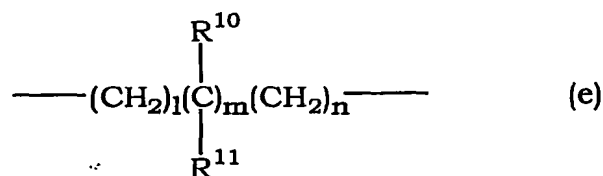
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- 5 または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

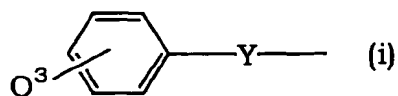
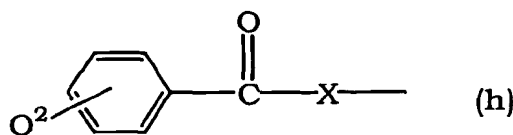
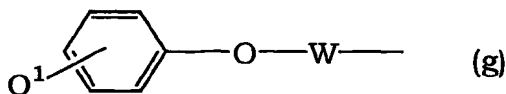
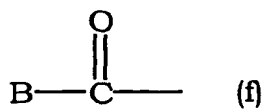
- R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、
10 アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- 15 (式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、
20 アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

- 5 Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒド

- 10 ロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線と実線によって表される結合は一重結合または二重結合を示す。

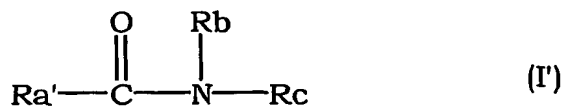
- 15 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。)を示す。

Rbは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

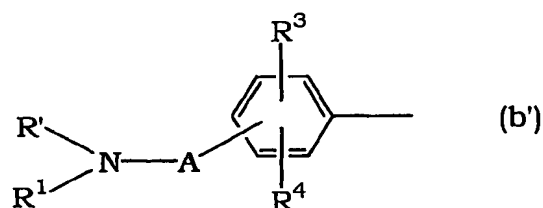
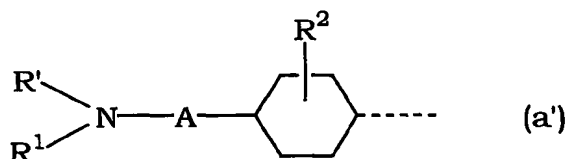
Rcは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 21～23 のいずれかに記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

25. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I'))



5 (式中、R a' は式



(式中、R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

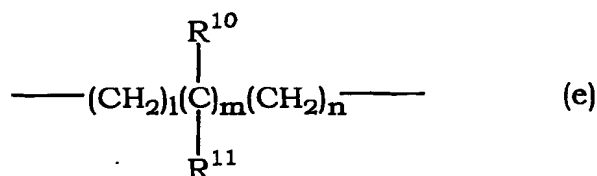
- 10 または、R' と R¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

- R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、
15 アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、

アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラ
5 ルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。ま
たは、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n は
それぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。]

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルア
ミノアルキルを示す。

10 R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる
酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲21～23のいずれかに記
載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

26. R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、 $(\text{R})-(+)-\text{N}-(1\text{H}-$
15 $\text{ピロロ}[2,3-b]\text{ピリジン}-4\text{-イル})-4-(1\text{-アミノエチル})$ ベンズア
ミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請
求の範囲21～23のいずれかに記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

27. R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、 $(\text{R})-(+)-\text{N}-(1\text{H}-$
20 $\text{ピロロ}[2,3-b]\text{ピリジン}-4\text{-イル})-4-(1\text{-アミノエチル})$ ベンズア
ミド・1塩酸塩である請求の範囲21～23のいずれかに記載の視覚機能障害改善
用医薬組成物。

28. R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノ
リンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択さ

れる化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲 2 1 ~ 2 3 のいずれかに記載の視覚機能障害改善用医薬組成物。

2 9 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含有する、網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬組成物。

- 5 3 0 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 2 4 記載の一般式 (I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 2 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬組成物。

3 1 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 2 5 記載の一般式

- 10 (I ') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 2 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬組成物。

3 2 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、 (R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズア

- 15 ミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 2 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬組成物。

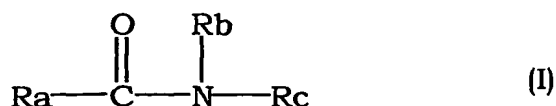
3 3 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、 (R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド・1 塩酸塩である請求の範囲 2 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬

- 20 組成物。

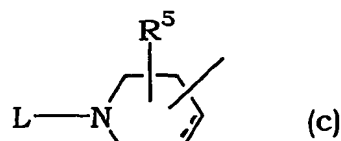
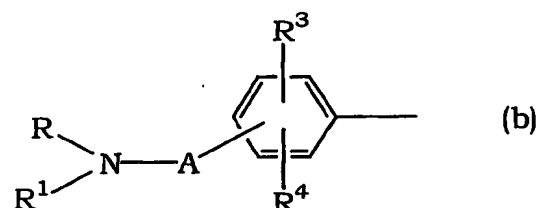
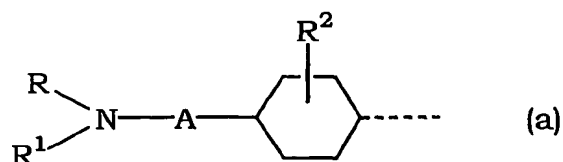
3 4 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲 2 9 記載の網膜神経節細胞軸索の伸展促進用医薬組成物。

- 25 3 5 . R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含有する視神経細胞の再生促進用医薬組成物。

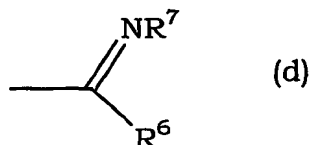
36. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲24記載の一般式(I)により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲35記載の視神経細胞の再生促進用医薬組成物。
- 5 37. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲25記載の一般式(I')により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲35記載の視神経細胞の再生促進用医薬組成物。
38. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R)-(+) -N-(1H-
10 ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲35記載の視神経細胞の再生促進用医薬組成物。
39. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R)-(+) -N-(1H-
ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズア
15 ミド・1塩酸塩である請求の範囲35記載の視神経細胞の再生促進用医薬組成物。
40. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲35記載の視神経細胞の再生促進用医薬組成物。
- 20 41. 有効量のRhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む、網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する方法。
42. 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである請求の範囲41記載の方法。
- 25 43. 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである請求の範囲41記載の方法。
44. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式(I)



〔式中、R aは式



〔式 (a) および (b) 中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



(式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

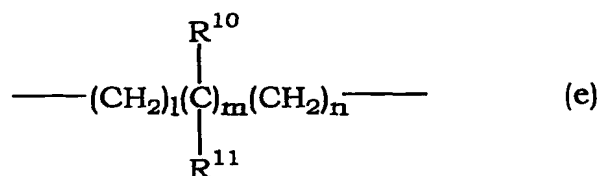
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

- R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、
- 5 アルコシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

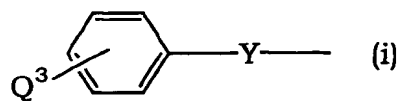
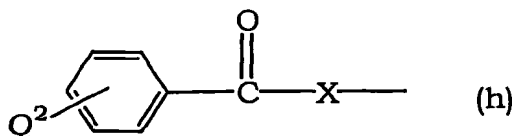
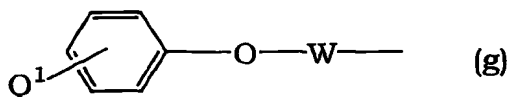
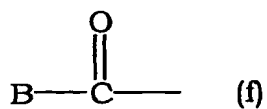
Aは式



- (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。また、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。
- 10

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式

15



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

- 5 Q¹は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。
Wはアルキレンを示す。

Q²は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

- Q³は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線と実線によって表される結合は一重結合または二重結合を示す。

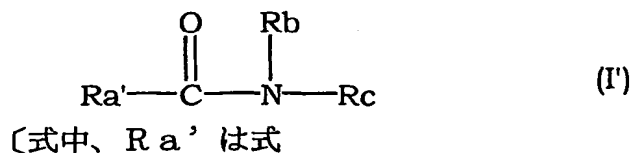
- 15 R⁵は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。)を示す。

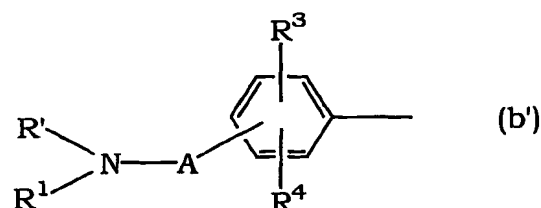
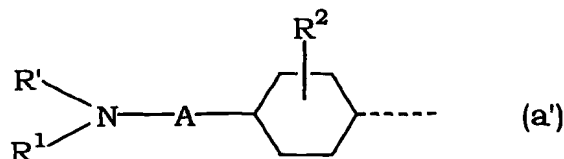
R^bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

- 20 により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲41~43のいずれかに記載の方法。

45. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式(I')





〔式中、 R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

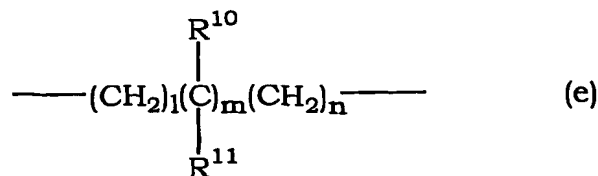
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- 5 または、 R' と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

- 10 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

A は式



- 15 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。ま

たは、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。]を示す。

R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

- 5 R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲4 1～4 3のいずれかに記載の方法。

- 4 6. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H -
10 ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲4 1～4 3のいずれかに記載の方法。

- 4 7. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H -
ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズア
15 ミド・1塩酸塩である請求の範囲4 1～4 3のいずれかに記載の方法。

4 8. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲4 1～4 3のいずれかに記載の方法。

- 20 4 9. 有効量のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む、網膜神経節細胞軸索の伸展を促進する方法。

5 0. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲4 4記載の一般式

(I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲4 9記載の方法。

- 25 5 1. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲4 5記載の一般式

(I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲4 9記載の方法。

52. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H -
ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズア
ミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請
求の範囲 4 9 記載の方法。
- 5 53. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H -
ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズア
ミド・1 塩酸塩である請求の範囲 4 9 記載の方法。
54. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノ
リンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択さ
れる化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲 4 9 記載の方法。
55. 有効量の R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含
む、視神経細胞の再生を促進する方法。
56. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 4 4 記載の一般式
(I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容さ
れうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 5 5 記載の視神経細胞
の再生を促進する方法。
57. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲 4 5 記載の一般式
(I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容
されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 5 5 記載の視神経
細胞の再生を促進する方法。
58. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H -
ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズア
ミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請
求の範囲 5 5 記載の視神経細胞の再生を促進する方法。
59. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1 H -
ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズア
ミド・1 塩酸塩である請求の範囲 5 5 記載の視神経細胞の再生を促進する方法。

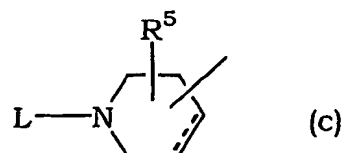
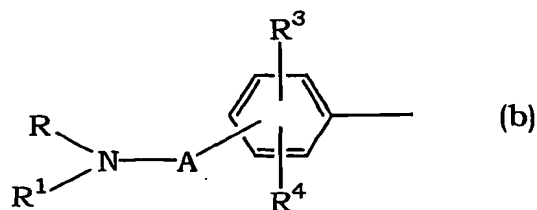
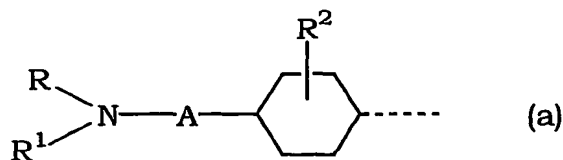
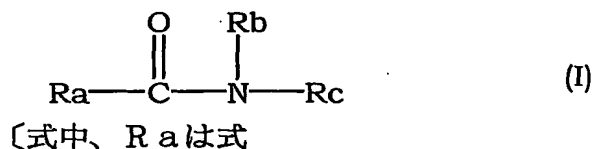
60. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲55記載の視神経細胞の再生を促進する方法。

5 61. 網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する視覚機能障害改善剤の製造の為のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。

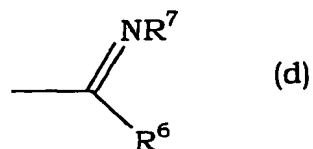
62. 視覚機能障害の改善が網膜神経節細胞軸索の伸展を促進することによるものである請求の範囲61記載の使用。

10 63. 視覚機能障害の改善が視神経細胞を再生することによるものである請求の範囲61記載の使用。

64. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I)



15 〔式 (a) および (b) 中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



- (式中、 R^6 は水素、アルキルまたは式： $-\text{NR}^8\text{R}^9$ （ここで、 R^8 、 R^9 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。）を示し、 R^7 は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、 R^6 と R^7 は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。）を示す。

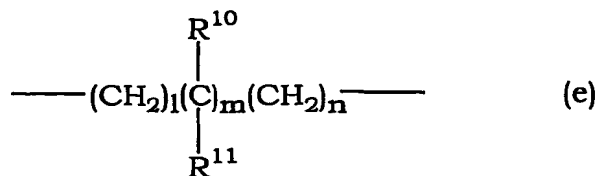
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- または、 R と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

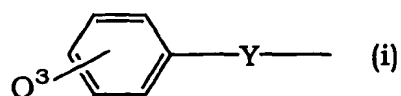
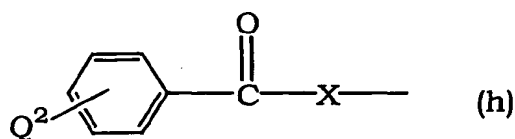
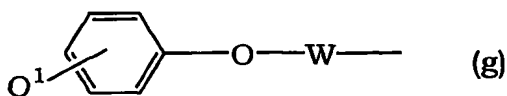
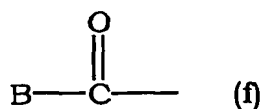
- R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



- (式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

- 10 Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

- 15 Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線と実線によって表される結合は一重結合または二重結合を示す。

R^6 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。)を示す。

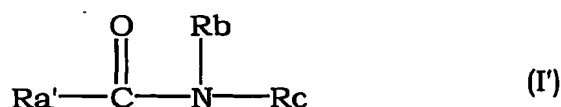
R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

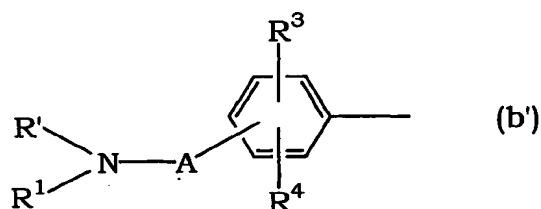
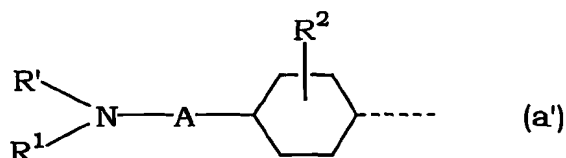
により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる

- 5 酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲 6 1～6 3のいずれかに記載の使用。

6 5. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I'))



〔式中、R a' は式



- 10 〔式中、R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、R' とR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、

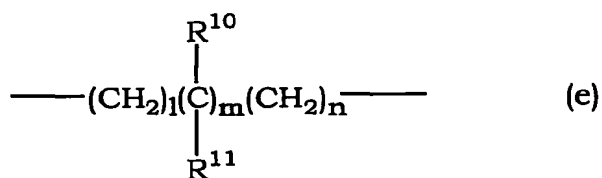
- 15 硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、モノ・ジアルキルカルバモイルまたはアジ

5 ドを示す。

Aは式



(式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nは

10 それぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。]を示す。

R^bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる

15 酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲61～63のいずれかに記載の使用。

66. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R)－(+)－N－(1H－ピロロ〔2, 3－b〕ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請

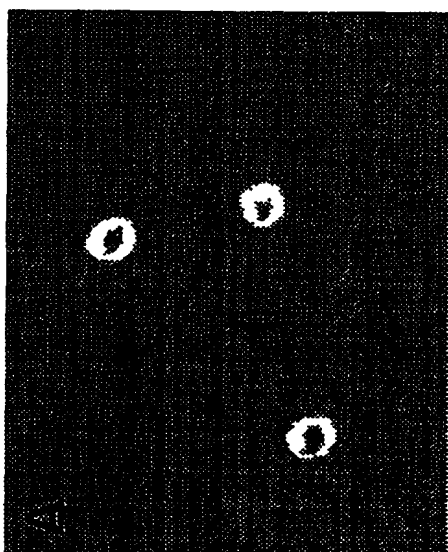
20 求の範囲61～63のいずれかに記載の使用。

67. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R)－(+)－N－(1H－ピロロ〔2, 3－b〕ピリジン－4－イル)－4－(1－アミノエチル)ベンズアミド・1塩酸塩である請求の範囲61～63のいずれかに記載の使用。

68. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲61～63のいずれかに記載の使用。
- 5 69. 網膜神経節細胞軸索の伸展促進剤の製造の為のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。
70. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲64記載の一般式(I)により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲69記載の使用。
- 10 71. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲65記載の一般式(I')により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲69記載の使用。
72. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲69記載の使用。
- 15 73. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミド・1塩酸塩である請求の範囲69記載の使用。
- 20 74. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲69記載の使用。
75. 視神経細胞の再生促進剤の製造の為のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。
- 25 76. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲64記載の一般式(I)により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲75記載の使用。

77. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が請求の範囲65記載の一般式 (I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲75記載の使用。
78. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-
5 ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズアミドまたはその製薬上許容されうる酸付加塩、あるいはそのプロドラッグである請求の範囲75記載の使用。
79. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(R) - (+) - N - (1H-
ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) - 4 - (1-アミノエチル) ベンズア
10 ミド・1塩酸塩である請求の範囲75記載の使用。
80. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物がチオクロマン類化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体、ビニルベンゼン誘導体およびエタクリン酸から選択される化合物またはその製薬上許容されうる塩である請求の範囲75記載の使用。
81. 請求の範囲21～28のいずれかに記載の視覚機能障害改善用医薬組成物、
15 および当該医薬組成物を網膜神経細胞または視神経の損傷あるいは変性に起因する視覚機能障害を改善する目的で使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

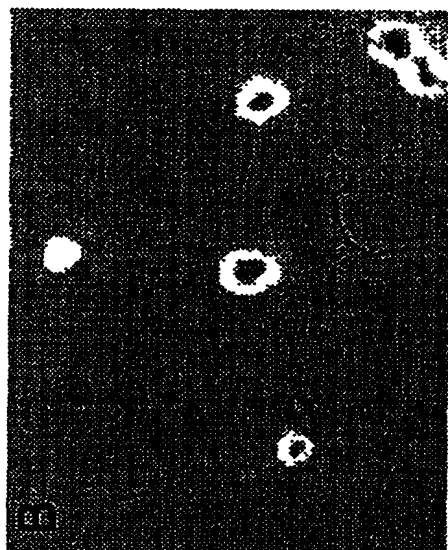
図1



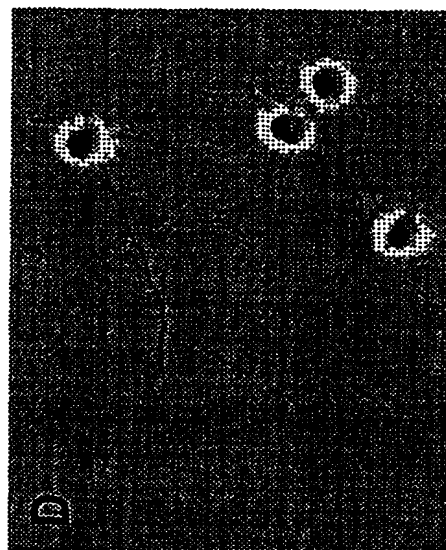
FCS(+), 化合物1(-)



FCS(-), 化合物1(-)



FCS(+), 化合物1(+)



FCS(-), 化合物1(+)

図 2

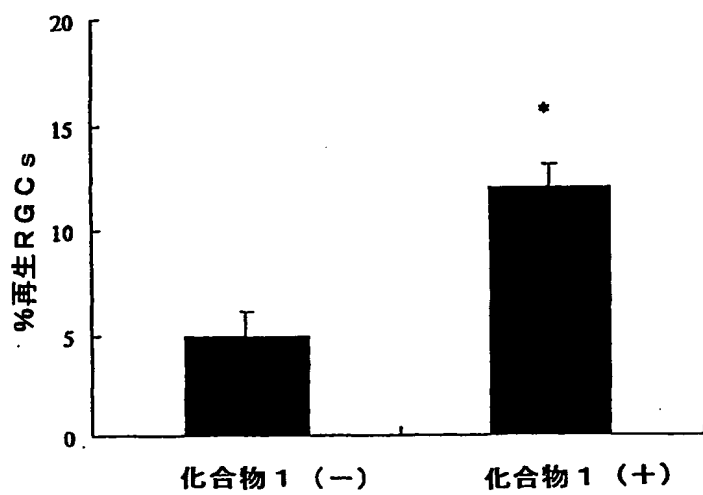
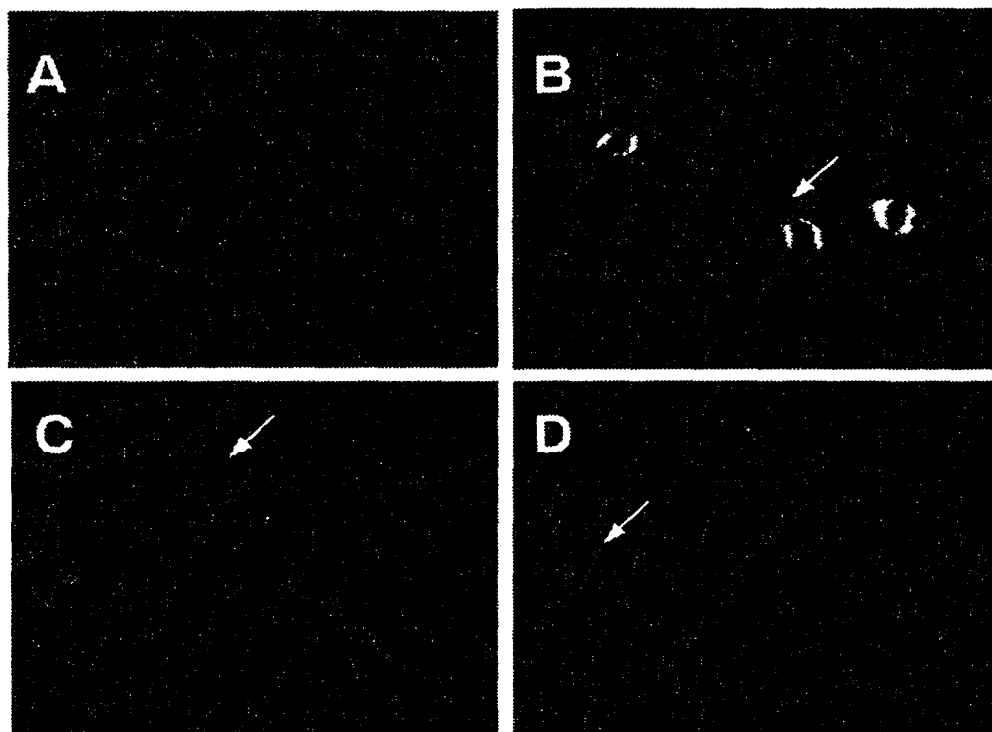
* : $P < 0.01$

図3



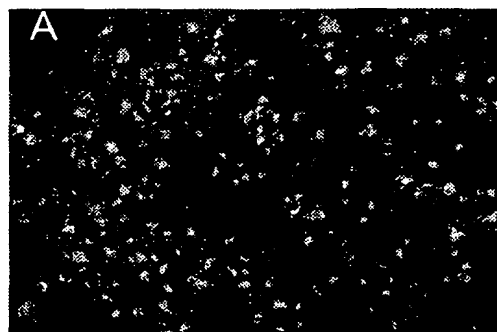
A : FCS (+), 化合物2 (-)

B : FCS (-), 化合物2 (-)

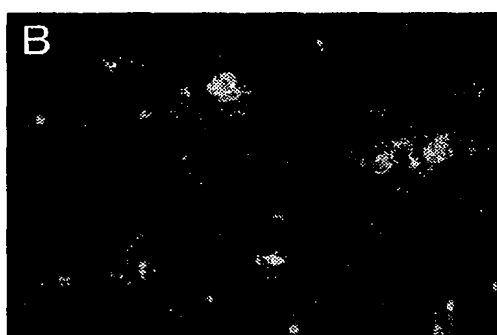
C : FCS (-), 化合物2 (+)

D : FCS (-), 化合物2 (-), LPA (+)

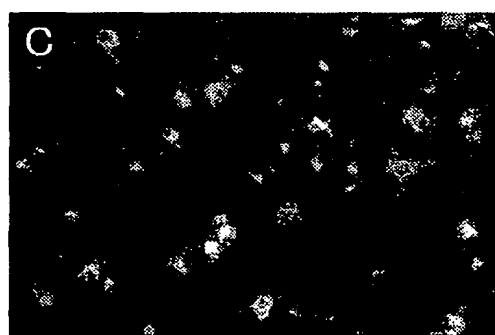
図 4



ノーマル群



対照群



化合物 2 処置群 - 1

図 5

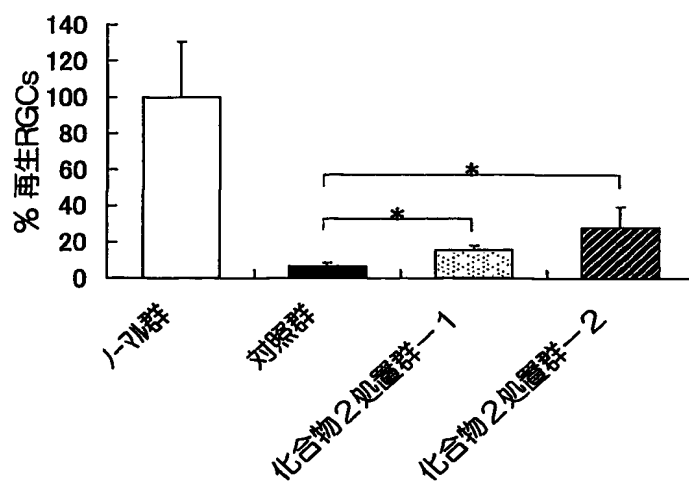
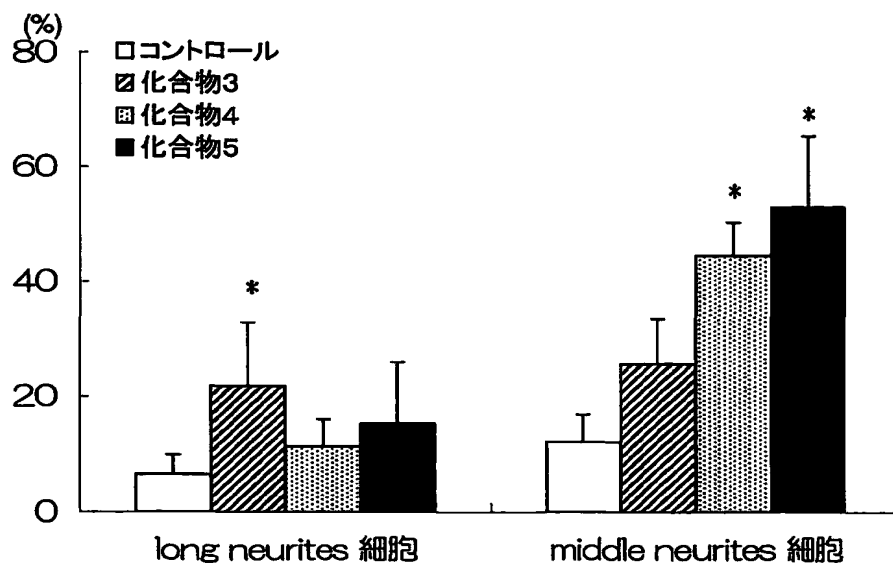


図 6



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/16, 31/337, 31/415, 31/437, 31/4375, 31/44, 31/4409, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/50, 31/505, 31/519, 31/52, A61P25/00, 27/02, 43/00//C07D213/75, 213/79, 213/82, 213/89, 231/40, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D213/00-213/89, 231/00-231/40, 237/00-237/20, 239/00-239/50, 401/00-401/14, 405/00-405/14, 409/00-409/14, 471/00-471/04, 487/00-487/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), JMEDICINE (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y | HIROSE, M. et al., Molecular Dissection of the Rho-associated Protein Kinase (p160ROCK)-regulated Neurite Remodeling in Neuroblastoma N1E-115 Cells. J. Cell Biol., 1998, 141(7), pages 1625 to 1636, full text | 1-40, 61-81 |
| Y | LEHAMANN, M., et al., Inactivation of Rho Signaling Pathway Promotes CNS Axon Regeneration. J. Neurosci., 1999, 19(17), pages 7537 to 7547, full text | 1-40, 61-81 |
| Y | BITO, H. et al., A critical role for a Rho-associated kinase, p160ROCK, in determining axon outgrowth in mammalian CNS neurons. Neuron, 2000, 26(2), pages 431 to 441, full text | 1-40, 61-81 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 May, 2002 (28.05.02)

Date of mailing of the international search report
11 June, 2002 (11.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03590

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Y | WO 97/19694 A1 (Amgen Inc.), 05 June, 1997 (05.06.97), Claims; Background of the Invention & JP 2000-502057 A & US 564175 A & US 5736516 A & EP 863766 A1 & AU 9710592 A & NO 9802275 A & HU 9802374 A2 & BR 9611750 A & CN 12035832 A & CZ 9801544 A3 & SK 9800659 A3 & MX 9803993 A1 & KR 99071540 A | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 98/34485 A1 (Layton Bioscience, Inc.), 13 August, 1998 (13.08.98), Claims & JP 2001-511788 A & EP 1018884 A1 & US 6162428 A | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 99/00133 A1 (Merck & Co., Inc.), 07 January, 1999 (07.01.99), Full text & JP 2002-506401 A & EP 1024810 A1 & AU 9881622 A | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 98/06433 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 19 February, 1998 (19.02.98), Claims & EP 956865 A1 & US 62188410 B1 & US 2002/0032148 A1 & AU 9737851 A & AU 200157778 A & NO 9900622 A & CZ 9900460 A3 & BR 9711154 A & MX 9901475 A1 & CN 1233188 A & KR 2000029918 A & HU 9903694 A2 & NZ 334613 A | 1-40, 61-81 |
| Y | EP 1034793 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 September, 2000 (13.09.00), Full text & WO 00/09162 A1 & AU 9951981 A & CN 1287494 A & KR 2001015761 A | 1-40, 61-81 |
| Y | EP 1064944 A1 (Schering AG.), 03 January, 2001 (03.01.01), Full text (Family: none) | 1-3, 8, 9, 14, 15, 20-23, 28, 29, 34, 35, 40, 61-63, 68, 69, 74, 75, 80, 81 |
| Y | JP 10-201480 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 04 August, 1998 (04.08.98), Claims; Par. Nos. [0082] to [0112] (Family: none) | 1-3, 9, 15, 21-23, 29, 35, 61-63, 69, 75, 81 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03590

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Y | JP 10-113187 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 06 May, 1998 (06.05.98), Claims; Par. Nos. [0089] to [0108] & US 5906819 A | 1-3, 9, 15, 21-23, 29, 35, 61-63, 69, 75, 81 |
| A | WO 00/57914 A1 (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 October, 2000 (05.10.00), & JP 2000-336042 A & AU 200033286 A | 1-40, 61-81 |
| A | JP 2001-81048 A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 March, 2001 (27.03.01), (Family: none) | 1-40, 61-81 |
| A | EP 728480 A1 (Rhoto Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 August, 1986 (28.08.86), & JP 8-231400 A | 1-40, 61-81 |
| A | WO 99/23113 A2 (McKERRACHER, Lisa), 14 May, 1999 (14.05.99), & EP 1049715 A2 & AU 9897321 A & CA 2214841 A1 | 1-40, 61-81 |
| A | EP 609822 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 10 August, 1994 (10.08.94), Page 2, line 8 to page 3, last line & JP 6-287139 A & US 5665769 A & CA 2114694 A & CN 1099611 A & TW 325997 A | 1-40, 61-81 |
| P, A | McKERRACHER, L., Strategies to promote regeneration of adult rat retinal ganglion cell axons in the nerve. Bulletin of the Japanese Society for Neurochemistry, 01 September, 2001 (01.09.01), 4(2/3), page 253(S47-6) | 1-40, 61-81 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03590

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 237/20, 239/42, 239/48, 239/50, 401/12, 401/14, 405/14,
409/14, 471/04, 487/04, 495/04

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 495/00-495/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03590

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 41-60

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 41 to 60 pertain to methods for treatment of the human body by therapy (Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT).

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00, 31/16, 31/337, 31/415, 31/437, 31/4375, 31/44, 31/4409, 31/4439, 31/444, 31/4545, 31/50, 31/505, 31/519, 31/52, A61P25/00, 27/02, 43/00 //C07D213/75, 213/79, 213/82, 213/89, 231/40, 237/20, 239/42, 239/48, 239/50, 401/12, 401/14, 405/14, 409/14, 471/04, 487/04, 495/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K45/00-45/08, 31/00-31/80, A61P1/00-43/00, C07D213/00-213/89, 231/00-231/40, 237/00-237/20, 239/00-239/50, 401/00-401/14, 405/00-405/14, 409/00-409/14, 471/00-471/04, 487/00-487/04, 495/00-495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

MEDLINE (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), BIOTECHABS (STN), JMEDICINE (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Y | HIROSE, M., <i>et al.</i> Molecular Dissection of the Rho-associated Protein Kinase (p160ROCK)-regulated Neurite Remodeling in Neuroblastoma N1E-115 Cells. J. Cell Biol., 1998, 141(7), pp.1625-1636, 全文 | 1-40, 61-81 |
| Y | LEHMANN, M., <i>et al.</i> Inactivation of Rho Signaling Pathway Promotes CNS Axon Regeneration. J. Neurosci., 1999, 19(17), pp.7537-7547, 全文 | 1-40, 61-81 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.05.02

国際調査報告の発送日

11.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則



4 C

9 7 3 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| Y | BITO, H., <i>et al.</i> A critical role for a Rho-associated kinase, p160ROCK, in determining axon outgrowth in mammalian CNS neurons. <i>Neuron</i> , 2000, 26(2), pp.431-441, 全文 | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 97/19694 A1 (AMGEN INC.) 1997. 06. 05, 特許請求の範囲, 発明の背景 & JP 2000-502057 A & US 5641750 A & US 5736516 A & EP 863766 A1 & AU 9710592 A & NO 9802275 A & HU 9802374 A2 & BR 9611750 A & CN 12035832 A & CZ 9801544 A3 & SK 9800659 A3 & MX 9803993 A1 & KR 99071540 A | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 98/34485 A1 (LAYTON BIOSCIENCE, INC.) 1998. 08. 13, 特許請求の範囲 & JP 2001-511788 A & EP 1018884 A1 & US 6162428 A | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 99/00133 A1 (MERCK & CO., INC.) 1999. 01. 07, 全文 & JP 2002-506401 A & EP 1024810 A1 & AU 9881622 A | 1-40, 61-81 |
| Y | WO 98/06433 A1 (吉富製薬株式会社) 1998. 02. 19, 特許請求の範囲 & EP 956865 A1 & US 62188410 B1 & US 2002/0032148 A1 & AU 9737851 A & AU 200157778 A & NO 9900622 A & CZ 9900460 A3 & BR 9711154 A & MX 9901475 A1 & CN 1233188 A & KR 2000029918 A & HU 9903694 A2 & NZ 334613 A | 1-40, 61-81 |
| Y | EP 1034793 A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.) 2000. 09. 13, 全文 & WO 00/09162 A1 & AU 9951981 A & CN 1287494 A & KR 2001015761 A | 1-40, 61-81 |
| Y | EP 1064944 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 2001. 01. 03, 全文 (ファミリーなし) | 1-3, 8, 9, 14, 15, 20-23, 28, 29, 34, 35, 40, 61-63, 68, 69, 74, 75, 80, 81 |
| Y | JP 10-201480 A (麒麟麦酒株式会社) 1998. 08. 04, 特許請求の範囲, [0082] - [0112] (ファミリーなし) | 1-3, 9, 15, 21-23, 29, 35, 61-63, 69, 75, 81 |
| Y | JP 10-113187 A (麒麟麦酒株式会社) 1998. 05. 06, 特許請求の範囲, [0089] - [0108], & US 5906819 A | 1-3, 9, 15, 21-23, 29, 35, 61-63, 69, 75, 81 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | WO 00/57914 A1(参天製薬株式会社) 2000. 10. 05 & JP 2000-336042 A & AU 200033286 A | 1-40, 61-81 |
| A | JP 2001-81048 A(わかもと製薬株式会社) 2001. 03. 27 (ファミリーなし) | 1-40, 61-81 |
| A | EP 728480 A1(RHOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1986. 08. 28 & JP 8-231400 A | 1-40, 61-81 |
| A | WO 99/23113 A2(McKERRACHER, Lisa) 1999. 05. 14 & EP 1049715 A2 & AU 9897321 A & CA 2214841 A1 | 1-40, 61-81 |
| A | EP 609822 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1994. 08. 10, 第2頁8行-第3頁最終行 & JP 6-287139 A & US 5665769 A & CA 2114694 A & CN 1099611 A & TW 325997 A | 1-40, 61-81 |
| P A | McKERRACHER, L.. Strategies to promote regeneration of adult rat retinal ganglion cell axons in the nerve. 神経化学, 2001. 09. 01, 4(2/3), p. 253(S47-6) | 1-40, 61-81 |

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41-60 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 41-60に係る発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
(PCT 17条(2)(a)(i)、PCT規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

送付手数料 TRANSMITTAL FEE ￥13,000. —

THIS PAGE BLANK ~~REDACTED~~